

**UNIwersYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU**

**WYDZIAŁ LEKARSKI**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych,

Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej

**ROZPRAWA DOKTORSKA**

**WYBRANE POLIMORFIZMY**

**W UKŁADZIE RENINA-ANGIOTENSYNA-ALDOSTERON**

**U CHORYCH Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM**

**Natalia Zdebik**

**PROMOTOR:**

dr hab. n. med. Paweł Gać

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Katedra i Zakład Higieny

**Wrocław, 2019 r.**

# SPIS TREŚCI

## Wykaz skrótów

<b>1. Wprowadzenie.....</b>	<b>6</b>
1.1 Epidemiologia nadciśnienia tętniczego.....	6
1.2 Rola układu renina-angiotensyna-aldosteron w regulacji ciśnienia tętniczego.....	7
1.3. Fizjologia śródbłonna naczyniowego oraz jego rola w chorobach sercowo-naczyniowych.....	13
1.4. Definicja i klasyfikacja nadciśnienia tętniczego.....	16
1.5. Diagnostyka nadciśnienia tętniczego.....	20
1.6. Powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego.....	29
1.7. Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i subkliniczna ocena powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego.....	33
1.8. Genetyka nadciśnienia tętniczego.....	37
<b>2. Cele pracy.....</b>	<b>49</b>
<b>3. Materiał i metody.....</b>	<b>50</b>
3.1. Badana grupa chorych.....	50
3.2 Metodyka badania.....	52
<b>4. Wyniki.....</b>	<b>59</b>
4.1 Analiza całej badanej grupy chorych.....	59
4.2 Analiza porównawcza badanych grup chorych.....	61
4.3 Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym.....	63
4.4 Analiza regresji.....	91
4.5 Analiza czułości i swoistości predykcji.....	96
<b>5. Podsumowanie wyników.....</b>	<b>99</b>
<b>6. Omówienie wyników i dyskusja.....</b>	<b>101</b>
6.1 Badane polimorfizmy SNP układu RAA a nadciśnienie tętnicze.....	101

6.2 Badane polimorfizmy SNP układu RAA a wartości ciśnienia tętniczego w badaniu ABPM...	103
6.3 Badane polimorfizmy SNP układu RAA a ciśnienie tętna.....	116
6.4 Badane polimorfizmy SNP układu RAA a zmienność ciśnienia krwi.....	124
6.5 Badane polimorfizmy SNP układu RAA a funkcja śródbłonna naczyniowego.....	127
6.6 Badane polimorfizmy SNP układu RAA a zmiany w tętnicach dogłowych.....	132
6.7 Ograniczenia badania.....	139
<b>7. Wnioski.....</b>	<b>143</b>
<b>8. Streszczenie.....</b>	<b>145</b>
<b>9. Summary.....</b>	<b>147</b>
<b>10. Piśmiennictwo.....</b>	<b>149</b>
<b>11. Tabele.....</b>	<b>167</b>

## Wykaz skrótów

- ABI Wskaźnik kostka ramię (ang. *ankle brachial index*)
- ABPM Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia krwi (ang. *ambulatory blood pressure monitoring*)
- ACE Konwertaza angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme*)
- ANP Przedsionkowy peptyd natriuretyczny ( ang. *atrial natriuretic peptide*)
- AT1R Receptor 1 dla angiotensyny II ( ang. *angiotensin II receptor type 1*)
- AT2R Receptor 2 dla angiotensyny II ( ang. *angiotensin II receptor type 2*)
- BAD Średnica tętnicy ramiennej (ang. *brachial artery diameter*)
- BMI Wskaźnik masy ciała ( ang. *body mass index*)
- CO Pojemność minutowa serca (ang. *cardiac output*)
- DALY Lata życia skorygowane niesprawnością ( ang. *disability adjusted life-years*)
- DBP Rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *diastolic blood pressure*)
- ECS Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*)
- EDCF Niezidentyfikowany czynnik śródbłonkowy wywołujący skurcz (ang *unidentified endothelium-derived contraction-inducing factors*)
- eGFR Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej
- ESH Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. *European Society of Hypertension*)
- FMD Rozszerzalności tętnicy zależnej od przepływu (ang. *flow-mediated dilation*)
- FPP Częstkowe ciśnienie tętna (ang. *fractional pulse pressure*)
- GWAS Analiza asocjacji całego genomu (ang. *genome wide asociation scan*)
- HBPM Domowe pomiary ciśnienia tętniczego (ang. *home blood pressure monitoring*)
- HDL Lipoproteina o wysokiej gęstości ( ang. *high density lipoprotein*)
- HOMA Wskaźnik insulinooporności (ang. *Homeostatic model assessment*)
- IMT Grubość kompleksu błony środkowej (ang. *intima–media thickness*)
- LDL Lipoproteina o niskiej gęstości ( ang. *low density lipoprotein*)

LVH Przerost lewej komory (ang. *left ventricular hypertrophy*)

MBP Średnie ciśnienie tętnicze (ang. *mean blood pressure*)

NOS Syntaza tlenku azotu (ang. *nitric oxide synthase*)

NSTEMI Zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. *NSTEMI - Non ST-elevation Myocardial Infarction*)

PDGF Płytkopochodny czynnik wzrostu ( ang. *platelet-derived growth factor*)

PP Ciśnienie tętna (ang. *pulse pressure*)

PTNT Polskie Towarzystwo Nadciśnienia tętniczego

RAAS Układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin–angiotensin–aldosterone system*)

RAS Układ renina-angiotensyna (ang. *renin–angiotensin– system*)

SBP Ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*)

SCORE Skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. *Systematic COronary Risk Evaluation*)

SNP Polimorfizm pojedynczego nukleotydu (ang. *single-nucleotide polymorphism*)

STEMI Zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. *STEMI - ST-Elevation Myocardial Infarction*)

SV Objętość wyrzutowa (ang. *stroke volume*)

TNF- $\beta$  Czynn timer martwicy nowotworów  $\beta$  ( ang. *tumor necrosis factor  $\beta$* )

TPR Opór obwodowy ( ang. *total peripheral resistance*)

WCH Nadciśnienie tętnicze białego fartucha (ang. *white coat hypertension*)

WHO Światowa Organizacja Zdrowa (ang. *World Health Organization*)

## 1. Wprowadzenie

### 1.1. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze jest najistotniejszym i zarazem modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, należących do głównych przyczyn zgonów, inwalidztwa oraz pogorszenia jakości życia w większości krajów rozwiniętych. Na podstawie badań wykonanych metodą reprezentacyjną w 40 krajach, szacuje się, że w 2000 roku żyło 972 milionów osób chorujących na nadciśnienie tętnicze (26,4% ludności świata), a w roku 2025 liczba ta wzrośnie do 1650 milionów (29,2% ludności świata). Postać pierwotna choroby stanowi aż 90% przypadków. Eksperci WHO podają, że podwyższone ciśnienie tętnicze odpowiada za 13 % zgonów na świecie [1]. W 2015 roku wskaźnik DALY (z ang. *disability adjusted life-years* – lata życia skorygowane niesprawnością), który wyraża łącznie lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku urazu lub choroby wyniósł w przypadku nadciśnienia tętniczego ponad 200 milionów. Od 1990 roku, pomimo postępów w diagnostyce oraz terapii, liczba lat życia skorygowanych niepełnosprawnością z powodu nadciśnienia tętniczego wzrosła aż o 40% [2]. Wyniki badań NATPOL przeprowadzone w 2011 roku, w którym wyniki opracowano na podstawie pomiarów wykonanych podczas dwóch oddzielnych wizyt, wskazują, że problem nadciśnienia tętniczego dotyczy 32% Polaków od 18 do 79 roku życia, w tym 35% mężczyzn oraz 29% kobiet. W grupie wiekowej 70-79 lat nadciśnienie tętnicze występuje aż u 80% badanych. Powyżej 90 roku życia występuje tendencja spadkowa i podwyższone ciśnienie tętnicze dotyczy 67% kobiet i 60% mężczyzn [3]. Porównanie epidemiologii nadciśnienia tętniczego w Polsce na tle innych krajów pokazuje, że częstość występowania choroby jest o 8-9% większa niż w Turcji i we Włoszech oraz o 3% większa niż w Stanach Zjednoczonych. Podobnie rozpowszechnienie występuje natomiast w Czechach, Rumunii oraz Portugalii [4]. Nadciśnienie tętnicze jest drugim najczęściej występującym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Pierwsze miejsce w populacji polskiej zajmuje hiperlipidemia. Według badania NATPOL stężenie LDL cholesterolu  $>115$  mg/dl, dotyczy 58,7%

mężczyzn i 57,3 % kobiet w wieku od 18- 79 lat. Inne często pojawiające się czynniki ryzyka to palenie tytoniu, dotyczące 27% osób dorosłych oraz otyłość, występująca w 22% przypadków [4,5].

Od 1991 roku umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych w Polsce zmniejsza się, lecz w dalszym ciągu pozostaje jedną z najwyższych w Europie [6]. Według badania WOBASZ w 27-28% przypadków u kobiet i 40-45% mężczyzn choroba jest nierozpoznana, co stanowi w dalszym ciągu istotny problemem w populacji polskiej. Podobnie jak spora grupa pacjentów (37% kobiet i 52% mężczyzn) z postawioną diagnozą, która nie poddaje się terapii [1]. Poziom kontroli nadciśnienia tętniczego u polskich pacjentów uległ poprawie w ciągu ostatnich lat, ale w dalszym ciągu pozostaje na poziomie 26% [7].

## **1.2. Rola układu renina-angiotensyna-aldosteron w regulacji ciśnienia tętniczego.**

Regulacja ciśnienia tętniczego oraz utrzymanie homeostazy wodno-elektrolitowej należy do zadań układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*). Klasyczna oś renina-angiotensyna oraz aldosteron są dwoma niezależnymi układami hormonalnymi mogącymi działać niezależnie, jednakże czynnościowo stanowią funkcjonalną całość i reguluje je sprzężenie zwrotne [4,5].

W skład systemu renina-angiotensyna (RAS) wchodzi czynniki działające presyjnie na układ krążenia (angiotensyna II, enzym konwertujący angiotensynę, receptor 1 dla angiotensyny II (AT1R), znane jako konwencjonalny RAS oraz czynniki obniżające ciśnienie tętnicze (angiotensyna 1-7, enzym konwertujący angiotensynę 2, receptor mas) [8]. Aktywacja konwencjonalnego RAS wywołuje stres oksydacyjny, aktywuje kaskadę zapalną, przerost, włóknienie oraz apoptozę. Układ RAS występuje w krążeniu ogólnym oraz w tkankach (serce, mózg, naczynia, gruczoł, gałka oczna, tkanka tłuszczowa) [9].

Prorenina (prekursor reniny), renina, angiotensynogen (prekursor angiotensyny), konwertaza angiotensyny (ACE), angiotensyna I i angiotensyna II są składowymi układu RAS występującemu

we krwi. Komórki produkujące proreninę znajdują się w wątrobie, mózgu oraz innych narządach, ale zasadniczym miejscem wydzielania aktywnej reniny jest aparat przykłębuszkowy nerek, znajdujący się w ścianie tętniczki doprowadzającej do kłębuszka nerkowego, a głównym zadaniem jest utrzymanie prawidłowego ciśnienia filtracyjnego oraz perfuzji naczyń okołokanalikowych. Wydzielanie reniny jest stymulowane przez obniżone stężenie sodu w osoczu, zmniejszenie ciśnienia perfuzyjnego nerek, zmniejszenie objętości płynu pozakomórkowego oraz zmniejszenie liczby jonów sodowych w obrębie plamki gęstej. Głównym zadaniem reniny jest katalizowanie przemiany angiotensynogenu w deka-peptyd angiotensynę I, ale za pośrednictwem receptora PRR enzym ten może działać prozapalne (uaktywnienie TNF- $\beta$ ), powodując nasilenie włóknienia i proliferacji [4,5]

Angiotensynogen jest uwalniany przede wszystkim z wątroby, ale jego synteza zachodzi także w śródbłonku naczyniowym, nerkach, nadnerczach oraz sercu. Glikokortykosteroidy (zwłaszcza deksametazon), estrogeny, angiotensyna II i hormony tarczycy stymulują syntezę i uwalnianie angiotensynogenu, przekształcanego w nieaktywną biologicznie angiotensynę I, a następnie pod wpływem enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), wytwarzanego w płucach, w angiotensynę II, która jest najważniejszą z angiotensyn i ma najsilniejsze działanie naczynioskurczowe.

Angiotensyna II zwiększa objętość krążącej krwi, powodując dodatni bilans sodowy i wodny bezpośrednio wpływając na wchłanianie sodu w proksymalnej części kanalika nerkowego oraz pośrednio poprzez zwiększenie wydzielania aldosteronu, który odpowiada za wchłanianie jonów sodu w dystalnej części nefronu. Wiąże się z dwoma typami receptorów błonowych [4,5].

AT1 jest zlokalizowany w ścianach naczyń krwionośnych, w kardiomiocytach, w fibroblastach, w nerkach, nadnerczach, płucach, wątrobie oraz w centralnym układzie nerwowym. Jego pobudzenie prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego, wzrostu napięcia ścian naczyń, nasilenia procesów zapalnych, inicjacji procesów włóknienia oraz działania mitogennego, skutkującego przerostem



mięśniówki naczyń i serca oraz pogrubieniem kompleksu IMT. Receptor AT<sub>2</sub> występuje głównie w okresie prenatalnym, a jego ekspresja zmniejsza się w okresie noworodkowym. Jest obecny w sercu, naczyniach krwionośnych, nerkach, nadnerczach, centralnym układzie nerwowym, macicy oraz w jajnikach. Aktywacja AT<sub>2</sub>R powoduje efekt naczyniorozkurczowy, przeciwzapalny, antyproliferacyjny oraz przeciwzakrzepowy, a wiążące się z receptorem AT<sub>2</sub> angiotensyny II, III, 1-9, wywołują działanie najprawdopodobniej antymitogenne (efekt ten jest w dalszym ciągu w sferze badań) [10]. U osób z nadciśnieniem tętniczym zaobserwowano zmniejszenie ekspresji AT<sub>2</sub>R w porównaniu do osób zdrowych.

Angiotensyna II powoduje zwiększenie ilości protoonkogenów c-fos, c-myc i c-jun, a także może indukować proces apoptozy. Działając ośrodkowo pobudza układ współczulny, wpływa na zwiększenie wydzielania wazopresyny oraz stymuluje uczucie pragnienia i apetyt sodowy .

Udowodniono zwiększoną ekspresję ACE w obrębie blaszki miażdżycowej, co przyczynia się do lokalnej, zwiększonej produkcji angiotensyny [11].

Peptydy angiotensynowe ulegają również przemianie poprzez inne szlaki. Chociaż inhibitory ACE uniemożliwiają konwersję angiotensyny I do angiotensyny II, może być ona w dalszym ciągu produkowana z ominięciem konwertazy angiotensyny II. Angiotensyna II może powstawać także w wyniku działania chymazy, enzymu występującego w ścianach naczyń krwionośnych oraz w obrębie komórek serca. Katepsyna G przekształca angiotensynogen bezpośrednio w angiotensynę II. Z angiotensyny I pod wpływem neutralnej endopeptydazy może powstać angiotensyna 1-7 o działaniu antyproliferacyjnym, rozszerzającym naczynia oraz przeciwzapalnym. Angiotensyna I pod wpływem egzopeptydazy ACE-2 przemienia się w angiotensynę 1-9, a pod wpływem aminopeptydazy powstaje angiotensyna 2-10. ACE bierze udział w przekształceniu angiotensyny 1-9 w angiotensynę 1-7, angiotensyny 1-7 w angiotensynę 1-5 oraz angiotensyny 2-10 w angiotensynę III. Dodatkowo enzym konwertujący angiotensynę ma wpływ na rozkład działającej

wazodylatoryjnie bradykininy i substancji P. Angiotensyna 1-9, 1-5 oraz 1-7 mają działanie przeciwstawne do angiotensyny II.

Odkryta dopiero w 2006 roku angiotensyna 1-12 jest substratem do produkcji angiotensyny I, II oraz innych krótszych peptydów. Angiotensyna III i IV pochodzą z angiotensyny II. Angiotensyna III ma działanie podobne do angiotensyny II i wiąże się z receptorami AT1 lub AT2. Angiotensyna IV działa na receptor AT4, będącym aminopeptydazą regulowaną przez insulinę. Jest również słabym agonistą receptorów AT1. Wykazano, że angiotensyna IV powoduje wazorelaksację łożyska naczyniowego w mózgu i nerkach, zwiększając przepływ krwi przez korę nerek oraz zmniejszając transport sodu w cewkach nerkowych [12]. Udowodniono, że bierze także udział w procesach poznawczych, uczenia się, pamięci oraz emocjach. Może wywierać również efekt prozapalny.

Zwiększona ekspresja ACE2 w początkowym stadium niewydolności serca i jej obniżenie wraz z progresją choroby stanowi dowód na protekcyjne działanie ACE2 na serce [13].

Układ RAS występujący w tkance tłuszczowej jest ważnym regulatorem nie tylko jej metabolizmu, ale także całej energii ciała, ciśnienia tętniczego i homeostazy glukozowej. Tkanka tłuszczowa wytwarza 30% całkowitego, krążącego we krwi angiotensynogenu, co stanowi ważny patomechanizm w powstawaniu nadciśnienia tętniczego u osób z otyłością. Dodatkowymi czynnikami pobudzającymi aktywności układu RAA w tej grupie chorych są zmiany występujące w nerkach pod wpływem hiperinsulinemii i stymulacja współczulna [14].

Insulinooporność i podwyższony poziom insuliny jest związany ze zwiększeniem aktywności lokalnego układu RAS oraz ekspresją receptora ATR1 w naczyniach, co prowadzi do przerostu i włóknienia, wpływając niekorzystnie na funkcję śródbłonna naczyniowego i powodując powstawanie zwiększonej sztywności naczyniowej. Nieprawidłowa tolerancja glukozy powoduje wzmożoną nieenzymatyczną glikację i *cross-linking* kolagenu.

Zaburzenia w osi RAS odpowiadają za patomechanizm wielu chorób, w tym nadciśnienia tętniczego. Zbyt wysoka aktywność układu prowadzi do powikłań sercowo-naczyniowych w

wyniku przerostu lewej komory serca (zawał mięśnia sercowego, niewydolność krążenia, udar mózgu), powoduje powstawanie nefropatii oraz niekorzystną przebudowę naczyń krwionośnych oraz rozwoju miażdżycy. Angiotensyna II może również zwiększać utlenianie i wychwytywanie LDL cholesterolu przez makrofagi, tworzące komórki piankowe [15]. Makrofagi wydzielają wszystkie składniki układu RAS, w tym uwalniają angiotensynę II, a także mogą wytwarzać enzymy (katepsyna G), które są zdolne do produkcji angiotensyny II z angiotensyny I lub angiotensynogenu [16].

Obecnie doniesienia naukowe wskazują rolę układu renina-angiotensyna (RAS) w rozwoju szerokiego spektrum jednostek nozologicznych, takich jak choroba Parkinsona, Alzheimer, choroba Huntingtona, stwardnienie rozsiane czy schizofrenia [17]. RAS obecny w siatkówce bierze udział w patogenezie retinopatii wcześniaczej oraz cukrzycowej poprzez wpływ na proces zapalny, powodowanie neowaskularyzacji, a także w wyniku produkcji czynników wzrostu i powstawanie przecieku naczyniowego [18]. RAS występujący w gałce ocznej związany jest również z rozwojem chorób takich jak zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, jaskra oraz zapalenie błony naczyniowej [9].

Udowodniono także rolę układu RAS w procesie kancerogenezy, a leki modyfikując jego działanie mogą w przyszłości zostać wykorzystane w terapii onkologicznej [20].

Aldosteron jest hormonem steroidowym, produkowanym z jego prekursora, cholesterolu, w warstwie kłębkowatej kory nadnerczy. Stabilizuje ciśnienie tętnicze poprzez wiązanie się z receptorem dla mineralokortykoidów, powodując resorpcję sodu w nerkach oraz jego wymianę na jony potasu i wodoru, a tym samym wpływając na mineralny skład moczu. Wraz z sodem w ustroju zatrzymana jest woda oraz następuje obniżenie się ilości potasu w płynach ustrojowych, a w wyniku wydalania jonów wodoru powstaje alkaloza. Aldosteron działa na kanalik dalszy nefronu. Moduluje także działanie wazopresyny w nerkach. Syntetaza aldosteronu kodowana przez CYP11B2 (mitochondrialny enzym cytochromu p450) odpowiada za ostatnie trzy etapy syntezy

aldosteronu. Enzym ten katalizuje serię reakcji, zapoczątkowanych przez 11 $\beta$ -hydroksylację, po czym następuje hydroksylowanie węgla, a następnie utlenianie 18-hydroksylowych grup węglowych do aldehydu, z wytworzeniem aldosteronu. U ludzi CYP11B2 ulega ekspresji w warstwie kłębkowatej kory nadnerczy [21]. Synteza aldosteronu zachodzi również poza nadnerczami, w sercu, naczyniach oraz mózgu. Jego wytwarzanie pobudza angiotensyna II i III, hormon adrenokortykotropowy, endotelina, wazopresyna, serotonina oraz hiperkaliemia, natomiast ANP, dopamina oraz somatostatyna fizjologicznie hamują produkcję.

Działanie aldosteronu uwidoczni się także w obrębie serca. Z uwagi na wpływ na gospodarkę elektrolitową (wywoływanie hipernatemii, hipokaliemii i hipomagnezemii) ma potencjalne działanie zwiększające ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Może również powodować włóknienie mięśnia sercowego, szczególnie w sytuacji nadmiernej podaży sodu. Aldosteron wykazuje działanie prozapalne i prozakrzepowe, stymuluje produkcję wolnych rodników oraz wywiera niekorzystny wpływ na śródbłonek naczyniowy. Aldosteron indukuje ekspresję genów i apoptozę powoduje utlenianie lipoprotein o niskiej gęstości, co przyczynia się inicjacji i progresji miażdżycy [22]. Jego podwyższony poziom w osoczu przyczynia się do insulinooporności, albuminurii, hiperfiltracji kłębuszkowej oraz do niekorzystnego remodelingu nerkowego [23]. Nadmiar aldosteronu prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego w mechanizmie sodowo-objętościowym z towarzyszącą hipokaliemią i może być obecny w nadciśnieniu ciężkim lub złośliwym. Właściwości aldosteronu mają także znaczenie w rozwoju powikłań narządowych, przyczyniają się do choroby nerek, mogą prowadzić do udarów, utraty wzroku i zastoinowej niewydolności serca. Niedobór aldosteronu może prowadzić do niedociśnienia i wstrząsu krążeniowego, szczególnie w okresie niemowlęcym [21].

### 1.3. Fizjologia śródbłonka naczyniowego oraz jego rola w chorobach sercowo-naczyniowych.

Ściany tętnic zbudowane są z warstwy zewnętrznej nazywanej przydanką, błony sprężystej zewnętrznej, błony środkowej, błony sprężystej wewnętrznej oraz warstwy wewnętrznej utworzonej przez komórki śródbłonka i leżącej pod nią tkanki łącznej, która może zawierać komórki mięśniówki gładkiej oraz nieliczne fibroblasty. Śródbłonek naczyniowy, wyściełający cały układ krążenia, od serca do najmniejszych naczyń włosowatych, jest uważany za organ parakryny, odpowiedzialny za utrzymanie homeostazy naczyniowej. Reguluje procesy zwężania i rozszerzania ścian naczyń, koagulację, fibrylizację, proliferację komórek mięśni gładkich, a także adhezji komórek i angiogenezę. Komórki śródbłonka odgrywają kluczową rolę w regulacji przepływu krwi. Komórki śródbłonka mogą uwalniać czynniki wywołujące skurcz ścian naczyń, takie jak endotelina, tromboksan A<sub>2</sub>, angiotensyna II, reaktywne formy tlenu i tak zwany niezidentyfikowany czynnik śródbłonkowy wywołujący skurcz (EDCF, *unidentified endothelium-derived contraction-inducing factors*). Tlenek azotu, prostacyklina, adenozyna i czynnik relaksujący pochodzący ze śródbłonka, które są uwalniane w odpowiedzi na bodźce fizyczne, hormony oraz substancje pochodzące od płytek, powodują relaksację naczyń i hamują czynność trombocytów [24].

Syntaza tlenu azotu (NOS) występuje w trzech izoformach. Postać neuronalna enzymu (nNOS) występuje w centralnym oraz obwodowym układzie nerwowym, a także w tkance mięśnia sercowego, mięśniach gładkich, poprzecznie prążkowanych oraz w śródbłonku. Odpowiada za procesy uczenia i pamięci oraz sygnalizację międzykomórkową. Angiotensyna II i płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) stymuluje ekspresję nNOS.

Indukowalna syntaza tlenu azotu (iNOS) bierze udział w obronie przeciwdrobnoustrojowej i przeciwnowotworowej i jest wytwarzana w odpowiedzi na stymulację poprzez interleukiny, czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ) oraz interferon- $\gamma$ .

Konstytutywna syntaza tlenu azotu, zwana również śródbłonkową (eNOS) dostarcza stałą, niezależną od czynników indukujących syntezę tlenu azotu i bierze udział w regulacji funkcji

naczyń. Bradykinina, acetylocholina, histamina i siła ścinająca przepływającej krwi, czyli naprężenie związane z deformacją ściany naczynia przez przepływ krwi, stanowią bodźce stymulujące wytwarzanie śródbłonkowej syntazy tlenku azotu. Angiotensyna II poprzez bradykininę, także stymuluje ekspresję eNOS, co w konsekwencji zwiększa tworzenie NO.

Tlenek azotu powstający z reszty azotowej L-argininy pod wpływem tego enzymu, uważany jest za najsilniejszy środek rozszerzający naczynia, który aktywuje rozpuszczalną cyklazę guanylanową. Enzym ten przekształca GTP w cykliczny GMP (cGMP), który aktywuje kinazę białkową G, prowadzącą do zmniejszenia stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego. NO może również niezależnie od cyklazy guanylowej, poprzez endoplazmatyczną ATP-azę wapniową (*PMCA-plasma membrane Ca<sup>2+</sup> ATPase*), zmniejszając wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia i powodować rozluźnienie mięśni gładkich. Stan zapalny, proliferacja komórek adhezja trombocytów i czynnik tkankowy są hamowane przez NO [25].

Hamowanie produkcji tlenku azotu osłabia działanie przeciw apoptozie komórek śródbłonka powodowane przez siłę ścinającą przepływającej krwi. Udowodniono, że w normalnych warunkach wysoka siła ścinająca przepływającej krwi jest korzystna, ponieważ sprzyja adaptacyjnemu rozszerzaniu lub przebudowie strukturalnej ściany tętnicy poprzez oddziaływanie na śródbłonek. Stały przepływ z laminarnym naprężeniem wywołuje działanie przeciwmiażdżycowe, hamuje odpowiedź zapalną, zwiększa ekspresję eNOS [26].

Za wzrost wydzielania NO w odpowiedzi na siłę ścinającą przepływającej krwi jest odpowiedzialne kilka mechanizmów. W szybkim wydzielaniu może pośredniczyć wzrost wapnia wewnątrzkomórkowego, który występuje, gdy otwierają się kanały jonowe. Błona komórkowa komórek śródbłonka zawiera kanały potasowe aktywowane wapniem, które otwierają się w odpowiedzi na siłę ścinającą przepływającej krwi, powodując hiperpolaryzację komórki i zwiększając siłę napędową uwolnienia jonów Ca do cytoplazmy. Wapń aktywuje śródbłonkową syntetazę tlenku azotu (eNOS). W dłuższych okresach czasu (minutach) zachodzi fosforylacja

eNOS przez kinazę białkową serynowo / treoninową (Akt / PKB), wywołana naprężeniem ścinającym. Aktywność śródbłonkowej syntazy tlenu azotu zostaje w ten sposób zwiększona, nawet przy niskich stężeniach wapnia, aby umożliwić kontynuację produkcji tlenu azotu.

Posttranslacyjne modyfikacje eNOS lub oddziaływanie z kalweoliną mogą wpływać na wewnątrzkomórkową lokalizację enzymu i tym samym zmieniać jego funkcję. W dłuższych okresach czasu (wiele minut lub godzin) aktywowana jest transkrypcja genu eNOS, co może skutkować ciągłym wzrostem ekspresji NO, jeżeli siła ścinająca przepływającej krwi utrzymuje się na wysokim poziomie [27].

Zwapnienia, zwężenie i blaszki miażdżycowe powodują uszkodzenie śródbłonka naczyniowego. Dysfunkcja śródbłonka uważana jest jako wczesna cecha rozwoju miażdżycy i traktowana jest jako predyktor ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Prawidłowo funkcjonujący śródbłonek chroni przed miażdżycą i niepożądanymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Powoduje rozszerzenie naczyń, działa przeciwutleniająco, przeciwzapalne, przeciwzakrzepowo, profibrynolitycznie, hamuje agregację i adhezję trombocytów, a także adhezję leukocytów i proliferację oraz migrację komórek mięśni gładkich. Nieprawidłowa funkcja śródbłonka naczyniowego charakteryzuje się zmniejszeniem zdolności do rozszerzenia naczyń, stanem prozapalnym i skłonnością do powstawania zakrzepów. Mechanizmy te leżą u podstaw patogenezy chorób układu krążenia, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, przewlekła niewydolność serca, nadciśnienie płucne, choroba naczyń obwodowych, cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek i ciężkie zakażenia wirusowe. Śródbłonek odgrywa również rolę we wzroście guzów nowotworowych, powstawaniu przerzutów, a także rozwoju insulinooporności, która prowadzi do dysfunkcji śródbłonka [24].

Oporność na insulinę jest często związana z nieprawidłowościami, które mogą wpływać na czynność komórek śródbłonka naczyniowego, takimi jak hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, zaburzenia krzepnięcia oraz fibrynoliza. Głównymi wskaźnikami

dysfunkcji śródbłonna są zmniejszenie biodostępności NO, upośledzenie odpowiedzi mięśni gładkich naczyń na stymulację do rozszerzenia naczynia, podwyższona wrażliwość na czynniki zwężające oraz ich zwiększona produkcja. Stres oksydacyjny uważany jest za główny czynnik zaangażowany w dysfunkcję śródbłonna naczyniowego z uwagi na wpływ na zaburzony metabolizm tlenu azotu (podwyższona degradacja, inaktywacja lub obecność inhibitorów NO). Śródbłonkowa syntaza tlenu azotu jest ważnym źródłem reaktywnych form tlenu, nadtlenu i nadtlenoazotynu. Angiotensyna II działając poprzez receptor AT1, stymuluje eNOX, powodując akumulację ponadtlenku, nadtlenu wodoru oraz nadtlenoazotynu, który jest wytwarzany z NO w warunkach stresu oksydacyjnego i prowadzi do utleniania LDL. Stężenie utlenionego LDL jest znacznie wyższe u pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej, a stężenie tlenu azotu w osoczu mniejsze w porównaniu do osób z prawidłowym lipidogramem [25]. Procesy te odgrywają rolę w powstawaniu miażdżycy.

#### **1.4. Definicja i klasyfikacja nadciśnienia tętniczego.**

Według najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 roku nadciśnienie tętnicze można rozpoznać, jeśli średnie wartości ciśnienia tętniczego (wyliczone co najmniej z dwóch pomiarów dokonanych podczas co najmniej dwóch różnych wizyt) są równe lub wyższe niż 140 mm Hg dla skurczowego ciśnienia tętniczego i/lub 90 mm Hg dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego [29]. Za nieprawidłowe ciśnienie tętnicze w pomiarach domowych przyjmuje się średnią wartość z kilku pomiarów przekraczającą lub równą 135 i/lub 85 mm Hg. W przypadku ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) za prawidłowe ciśnienie oznaczone należy uznać wartości średnie poniżej 135/85 mm Hg w ciągu dnia i 120/70 mm Hg w nocy oraz poniżej 130/80 mm Hg w ciągu doby.



U chorych z wartościami ciśnienia skurczowego wynoszącymi 180 mm Hg i wyższymi i/lub rozkurczowego równymi i przekraczającymi 110 mm Hg, można rozpoznać nadciśnienie tętnicze także podczas pierwszej wizyty ( po wykluczeniu czynników podwyższających wartości ciśnienia, takich jak lęk, ból, spożycie alkoholu). Polskie (PTNT) oraz Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ECS) za optymalne wartości uznaje skurczowe ciśnienie tętnicze <120 mmHg i rozkurczowe poniżej <80 mmHg. Nadciśnienie tętnicze I, II i III stopnia rozpoznawane jest odpowiednio przy wartościach 140-159 mmHg, 160-179 mmHg,  $\geq 180$  mmHg dla ciśnienia skurczowego oraz 90-99 mmHg, 100-109 mmHg,  $\geq 110$  mmHg dla ciśnienia rozkurczowego. Gdy wartości skurczowego ciśnienia tętniczego są równe lub przekraczają 140 mmHg, a wartości ciśnienia rozkurczowego pozostają w normie, występuje izolowane skurczowe nadciśnienie tętnicze [2, 28].

Wytyczne odnośnie granicznych wartości prawidłowego ciśnienia tętniczego różnią się na świecie. Aktualne normy z 2017 roku opracowane przez American College of Cardiology i American Heart Association we współpracy z innymi towarzystwami naukowymi zajmującymi się chorobami sercowo-naczyniowymi, za wartości graniczne prawidłowego ciśnienia krwi uznają 130 mmHg w przypadku ciśnienia skurczowego oraz 80 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego. Ciśnienie tętnicze w granicach 130-139 mmHg i 80-89 mmHg, które według europejskich kryteriów jest ciśnieniem wysokim prawidłowym, uznawane jest za pierwsze stadium nadciśnienia tętniczego [29].

W najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2018 roku utrzymano definicję oraz wartości graniczne dla nadciśnienia tętniczego jak w wytycznych z 2013 roku [2].

Czynnikiem hamującym zmianę kryteriów rozpoznania tej choroby mógł być fakt, że przykładowo w Polsce przyjmując amerykańską definicję nadciśnienia tętniczego, liczba chorych wzrosłaby szacunkowo z 10 do około 18 milionów[30].

Różne metody stosowane do pomiaru ciśnienia krwi oraz okoliczności wykonywania badania spowodowały powstanie nowych pojęć w hipertensjologii, takich jak nadciśnienie tętnicze białego fartucha oraz nadciśnienie tętnicze utajone.

Nadciśnienie tętnicze białego fartucha (WCH, *white coat hypertension*) odnosi się do sytuacji nieleczzonego pacjenta, u którego występują prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego, mierzonego poza gabinetem oraz jego nieprawidłowe wartości w czasie pomiaru dokonywanego przez personel medyczny. Pomimo że termin „nadciśnienie białego fartucha” został początkowo stworzony dla osób nieleczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, obecnie jest używany również w celu opisanego rozbieżności między pomiarami ciśnienia tętniczego dokonywanymi w gabinecie lekarskim i poza nim u osób leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. W nadciśnieniu tętniczym białego fartucha różnica pomiędzy wyższym ciśnieniem w gabinecie i niższym poza gabinetem nazywana jest „efektem białego fartucha” i uważana za odzwierciedlenie reakcji stresowej wywołanej przez wykonanie badania w gabinecie lekarskim przez personel medyczny [2]. Pojawia się u około 15% populacji [31]. Nadciśnienie białego fartucha może występować w 30–40% przypadków (i > 50% u osób w wieku podeszłym) podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego podczas pomiarów w gabinecie lekarskim. W zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ECS) z 2007 roku, aby można było postawić diagnozę nadciśnienia tętniczego białego fartucha ciśnienie musi wynosić  $\geq 140/90$  przy co najmniej trzykrotnych wizytach, z prawidłowym wynikiem 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego ( $<125-130/80$  mmHg), z pomiarami w ciągu dnia w zakresie  $<130-135 / 85$  mmHg [31]. W pomiarach domowych średnia z kilku odczytów musi mieścić się poniżej wartości  $130-135/ 85$  mmHg.

Przeprowadzona w 2008 roku metaanaliza wykazała, że ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych wśród tej grupy pacjentów nie jest istotnie wyższe niż wśród osób mających prawidłowe wartości ciśnienia [32]. Jednakże późniejsze badania wykazały, że nadciśnienie tętnicze

białego fartucha jest stanem wysokiego ryzyka pojawienia się powikłań sercowo-naczyniowych, ze względu na większe ryzyko powstania utrwalonego nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy w tej grupie w porównaniu do zdrowej populacji. Ryzyko to zwiększa się wraz z dodatkowymi metabolicznymi czynnikami, w szczególności z otyłością [31]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym białego fartucha zaobserwowano również wyższy wskaźnik masy lewej komory, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia uszkodzeń narządowych oraz częstsze występowanie dysfunkcji śródbłonna w porównaniu do osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia [25]. Nadciśnienie tętnicze białego fartucha przez niektórych autorów jest uznawane za formę rozwoju nadciśnienia, w związku z czym klinicystom zaleca się zwrócenie szczególnej uwagi na inne czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, takie jak otyłość oraz nietolerancję glukozy [31].

Szczególnie groźną postacią nadciśnienia tętniczego jest utajona postać, gdzie nieprawidłowe wartości ciśnienia tętniczego pojawiają się jedynie w pomiarach wykonywanych poza gabinetem lekarskim (ABPM, pomiary domowe). Częstość występowania tego zjawiska w zależności od badanej populacji kształtuje się na poziomie 15-30% [33]. Nadciśnienie tętnicze utajone jest definiowane jako prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego uzyskane w pomiarach wykonanych w gabinecie lekarskim ( $<140/90$  mmHg) oraz podwyższone wartości w czasie dziennej aktywności odnotowane w badaniu holterowskim ( $>135/80$  mmHg). Według drugiej definicji średnie ciśnienie w ciągu całej doby wynosi  $>130/80$  mmHg przy jego prawidłowych wartościach podczas badania lekarskiego [4]. Ta postać nadciśnienia jest związana ze zwiększonym ryzykiem zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, w porównaniu do osób normotensyjnych (prawidłowe ciśnienie mierzone w gabinecie lekarskim i poza nim) i jest zbliżone do ryzyka występującego u chorych z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym. Badania wykazały, że utajone nadciśnienie tętnicze ma związek z zaburzeniami czynności nerek (obniżony szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej, białkomocz), z dysfunkcją naczyniową

(zwiększona prędkość fali tętna), a także wiąże się ze zwiększonym wskaźnikiem masy lewej komory. Przyszły kierunek badań nad zamaskowanym nadciśnieniem tętniczym najprawdopodobniej pokaże jakie grupy w populacji są szczególnie zagrożonej rozwojem tej postaci choroby [34].

Nową metodą pomiaru ciśnienia tętniczego jest wykonywanie badania w placówce służby zdrowia za pomocą aparatu automatycznego (*AOBPM- automated office blood pressure measurements*), w czasie gdy pacjent pozostaje w pomieszczeniu sam i aparat wykonuje kilka pomiarów, aby zminimalizować efekt białego fartucha [4].

### **1.5. Diagnostyka nadciśnienia tętniczego**

Diagnostyka nadciśnienia tętniczego ma za zadanie nie tylko dobór terapii i monitorowanie przebiegu leczenia, ale również określenie ryzyka sercowo-naczyniowego, ocenę występowania i nasilenia powikłań narządowych oraz wykluczenie wtórnych postaci choroby. Objawami wskazującymi na nadciśnienie tętnicze wtórne są: brak nocnego spadku ciśnienia krwi (*non-dipper*) lub jego nocny wzrost (*reverse dipper*) w 24-godzinnym pomiarze długoterminowym, utrzymujące się podwyższone ciśnienie tętnicze po długim okresie dobrej kontroli ciśnienia krwi, nadciśnienie tętnicze złośliwe, początek choroby przed 30 lub po 60 roku życia [35].

Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ECS) do rutynowych badań diagnostycznych zalicza się 12-odprowadzeniowe EKG i badania laboratoryjne (hemoglobina, hematokryt, glikemia na czczo, oznaczenie stężenia hemoglobiny glikowanej, lipidogram, elektrolity, kwas moczowy, parametry nerkowe) oraz badanie moczu (badanie mikroskopowe osadu, białkomocz, test paskowy lub wskaźnik albumina-kreatynia). W najnowszych wytycznych z 2018 roku zmodyfikowano listę czynników ryzyka dla rozwoju nadciśnienia tętniczego i dodano do niej poziom stężenia kwasu moczowego i zwiększoną częstotliwość akcji serca (powyżej 80/min).

Do podstawowych testów wykonywanych celem oceny powikłań narządowych związanych z nadciśnieniem tętniczym należy 12-odprowadzeniowy EKG, wskaźnik albumina-kreatynina w moczu, stężenie kreatyniny i eGFR oraz badanie dna oka. Do bardziej szczegółowych badań w kierunku powikłań narządowych związanych z nadciśnieniem tętniczym należy echokardiografia, badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych, ultrasonografia jamy brzusznej i badanie dopplerowskie.

Ocena ciśnienia tętniczego poza gabinetem lekarskim stała się ważnym uzupełnieniem konwencjonalnych pomiarów wartości ciśnienia, jednakże w dalszym ciągu pozostają one metodą referencyjną na potrzeby przesiewowej oceny, rozpoznawania i terapii nadciśnienia tętniczego. Najnowsze wytyczne z 2018 roku podkreślają znaczenie dla wykonywania pomiarów całodobowych oraz domowych, które dostarczają cennych informacji o wartości ciśnienia w czasie codziennej aktywności pacjenta oraz pozwalają na uzyskanie większej ilości pomiarów.

Aparaty do całodobowej automatycznej rejestracji wartości ciśnienia tętniczego w programowanych odstępach czasu, zostały wprowadzone na początku lat 80-tych ubiegłego stulecia i były przełomem w monitorowaniu oraz terapii nadciśnienia tętniczego. Według niektórych wytycznych są standardem diagnostycznym.

U zdrowych osób istnieje określony, fizjologiczny dobowy rytm ciśnienia tętniczego. Dzięki ambulatoryjnemu monitorowaniu ciśnienia tętniczego (ABPM) uzyskuje się informacje na temat ciśnienia tętniczego podczas różnorodnych aktywności w ciągu dnia oraz podczas snu w nocy, a także możliwe jest określenie profilu dobowego ciśnienia tętniczego, jego zmienności (możliwość obliczenia odchylenia standardowego wartości średnich dla poszczególnych przedziałów czasowych), porannych zwyżek oraz pomiar wysokości ciśnienia tętna. Na podstawie tej metody można również uzyskać dodatkowe dane charakteryzujące pacjenta, takie jak ładunek ciśnienia tętniczego oraz ambulatoryjny wskaźnik sztywności tętnic (AASI, *ambulatory arterial stiffness index*). Wyjaśnienie wartości predykcyjnej dla tych wskaźników oraz ich znaczenie jest w dalszym

ciągu w fazie badań [5]. Pomiar ABPM umożliwia wykrycie niekorzystnych rokowniczo zjawisk, dla wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych.

Badania wykazały, że pomiary ciśnienia tętniczego uzyskanego podczas odpoczynku nocnego mają większą wartość predykcyjną w stosunku do wartości uzyskanych w pomiarach dziennych. Przyczyna tego zjawiska do tej pory nie została w pełni wyjaśniona. Dostępne hipotezy sugerują, że jest to wpływ codziennej aktywności pacjenta na wyniki pomiarów uzyskane w czasie dnia, a tym samym cechuje je mniejsza powtarzalność [36]. Ponadto podczas snu dochodzi do zmniejszenia napięcia ścian naczyń, co skutkuje przeniesieniem większej fali krwi do mikrokrążenia, a co w przypadku podwyższonych wartości ciśnienia powoduje uszkodzenie ścian naczyń [37]. Na każdy wzrost średniego ciśnienia skurczowego w nocy o 10mm Hg, ryzyko śmiertelności wzrasta o 21% [36]. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych wykazuje większy związek z ciśnieniem całodobowym w porównaniu do pomiarów tradycyjnych, a zależność ta jest silniej wyrażona w stosunku do ciśnienia skurczowego niż rozkurczowego [32]. Według przeprowadzonych badań, wskaźniki powikłań narządowych korelują ściślej z ciśnieniem tętniczym w pomiarze ambulatoryjnym, w porównaniu do pomiarów klinicznych [38]. Zwiększona zmienność ciśnienia tętniczego, którą można zaobserwować w czasie 24-godzinnego monitorowania, niezależnie od średniej wartości ciśnienia, związana jest z wyższym ryzykiem rozwoju powikłań narządowych oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [39].

Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego zaleca wykonanie ABPM przy podejrzeniu nadciśnienia białego fartucha, maskowanego nadciśnienia tętniczego, hipotonii, u kobiet w ciąży z nadciśnieniem tętniczym, u pacjentów, którzy chorują dodatkowo na jaskrę, przy diagnostyce prawdziwego lub rzekomego nadciśnienia opornego oraz jako potwierdzenie rozpoznania nadciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem I stopnia w pomiarach gabinetowych, którzy mają niskie lub umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe. Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego zaleca przeprowadzenie badania także w przypadku diagnostyki dobowych

nieprawidłowych wahań ciśnienia (hipotensja poposiłkowa, obturacyjny bezdech senny, zwiększona zmienność ciśnienia tętniczego), przy tle endokrynologicznym nadciśnienia tętniczego, u chorych z parkinsonizmem, u starszych chorych, u dzieci i młodzieży, u pacjentów wysokiego ryzyka, a także jako ocena skuteczności terapii.

Pomiary ciśnienia tętniczego powinny być wykonane w odstępach 15-30 minut w ciągu dnia (7.00-23.00) i co 30-60 minut w ciągu nocy (23.00-7.00). Przy czym doba została podzielona arbitralnie, a przez niektórych autorów sugerowane są godziny 6:00-22:00 dla dziennej aktywności i 22:00-6:00 dla spoczynku nocnego. Odstępy czasowe są ustalane indywidualnie, na podstawie wskazań do wykonania badania. Zaleca się częstsze mierzenie ciśnienia w ciągu dnia, gdy przedmiotem zainteresowań jest zmienność ciśnienia tętniczego oraz częstsze pomiary nocne, gdy zachodzi podejrzenie nadciśnienia nocnego [40]. Ważne jest, aby mankiet umieszczony został na niedominującej kończynie górnej, a w trakcie jego pompowania ramię było zrelaksowane, nie wykonywało żadnych ruchów ani nie napinało mięśni. Wartościami progowymi dla nadciśnienia tętniczego w ABPM są: średnie ciśnienie z całej doby wynoszące  $\geq 130/80$  mm Hg,  $\geq 135/85$  mm Hg dla średniej z okresu aktywności oraz  $\geq 120/70$  mm Hg dla średniej z okresu spoczynku, które odpowiadają wartości  $\geq 140/90$  mm Hg w gabinecie lekarskim. Pomiary uznaje się za nieważne do analizy, jeśli 30% lub więcej z zaplanowanych pomiarów jest niedostępnych, jeżeli brakuje danych dla więcej niż 2 kolejnych przedziałów godzinowych, jeżeli dane zostały uzyskane, podczas gdy pacjenci utrzymywali nieregularny harmonogram aktywności spoczynkowej podczas 2 kolejnych 24 - godzinnych okresów monitorowania lub jeśli nocny sen był krótszy niż 6 lub dłuższy niż 12 godzin. U zdrowych osób występuje fizjologiczny spadek ciśnienia (*dipping*) w czasie snu o 10-20 % w porównaniu do wartości uzyskanych w trakcie dziennej aktywności z powodu zmniejszenia aktywności układu współczulnego i zwiększenia napięcia nerwu błędnego. Zarówno brak spadku ciśnienia podczas odpoczynku nocnego (*non-dipping*) jak i jego nadmierny spadek (*extreme dipping*) są związane z większym ryzykiem rozwoju powikłań narządowych (zawał serca, udar

mózgu, powikłania nerkowe). Niekorzystne rokowniczo jest także wyższe ciśnienie mierzone podczas odpoczynku w godzinach nocnych niż w ciągu dnia (*reverse dipping*). Pomiar ABPM umożliwia wykrycie nadmierny poranny wzrost ciśnienia tętniczego (*morning surge*), który jest zjawiskiem niekorzystnym rokowniczo dla wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Fizjologicznie ciśnienie tętnicze podnosi się po przebudzeniu, jednakże jego wzrost  $> 55$  mmHg u osób chorujących na nadciśnienie tętnicze również uważa się za zły czynnik prognostyczny dla wystąpienia powikłań [4].

Wykorzystanie metody ABPM pozwala zapobiec zjawisku nadmiernego rozpoznawania nadciśnienia tętniczego, stosowania zbyt intensywnej terapii oraz pozwala na dobór optymalnego leczenia. Dzięki temu zmniejsza się ilość skutków ubocznych stosowanych leków oraz możliwe jest zmniejszenie kosztów opieki zdrowotnej. ABPM dostarcza większą ilość pomiarów w porównaniu do innych metod, które są wykonane w warunkach codziennego życia pacjenta, tym samym pozwala na identyfikację grupy chorych, u których ciśnienie tętnicze w pomiarach gabinetowych mieści się w granicach normy, a nieprawidłowe wartości pojawiają się podczas dziennej aktywności lub spoczynku nocnego. Głównym ograniczeniem tej metody są dostępność oraz koszty. Nie wszyscy pacjenci dobrze tolerują obecność mankietu. Może on także powodować zaburzenia snu. Metoda ta wymaga także czasowego zaangażowania chorego. Gdy procedura nie jest przeprowadzana w standaryzowanych warunkach cechuje ją ograniczona powtarzalność. W czasie aktywności pomiary mogą być niedokładne. System może nie być w stanie odróżnić artefaktów od wiarygodnych pomiarów [41]. Pomimo mankamentów, ABPM w dalszym ciągu pozostaje niezastąpionym narzędziem w diagnostyce i leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ECS) podkreślają wzmocnienie prognostycznej wartości domowych pomiarów ciśnienia tętniczego (HBPM, *home blood pressure monitoring*) dla



wystąpienia chorób i zgonów z przyczyn naczyniowo-sercowych oraz w rozpoznawaniu i leczeniu nadciśnienia tętniczego. Codzienne pomiary domowe są zalecane w tygodniu bezpośrednio poprzedzającym wizytę kontrolną i powinny one stanowić podstawę ewentualnej modyfikacji terapii hipotensyjnej przez lekarza. ABPM i HBPM należy uznać za metody uzupełniające się. Ciśnienie tętnicze w pomiarach domowych koreluje z powikłaniami narządowymi co najmniej tak dobrze jak zmierzone w pomiarze ambulatoryjnym, co wykazano w badaniach. Wartość prognostyczna ciśnienia w pomiarach domowych, po uwzględnieniu wieku oraz płci, jest zbliżona do wartości prognostycznej w ABPM

Nadciśnienie tętnicze może zostać rozpoznane na podstawie domowych pomiarów ciśnienia tętniczego, jeżeli w trakcie pomiarów średnie ciśnienie tętnicze przekracza 135/85 mmHg, co odpowiada średnim wartościom ciśnienia tętniczego z godzin dziennej aktywności w ABPM. Zaleca się, aby ciśnienie tętnicze było mierzone samodzielnie przez pacjenta z użyciem w pełni automatycznych aparatów, posiadających walidację z mankietem zakładanym na ramię. Należy wykonywać po 2 pomiary w kilkuminutowych odstępach, rano i wieczorem, o stałych porach, przed przyjęciem leków oraz przed jedzeniem. Pomiar należy poprzedzić przynajmniej 5-minutowym odpoczynkiem. Powinien zostać wykonany w pozycji siedzącej z podpartymi plecami, w cichym pomieszczeniu, z zachowanym komfortem cieplnym. Kończyna, na której wykonywany jest pomiar ciśnienia tętniczego, powinna być zgięta w łokciu, rozluźniona i wsparta na poziomie serca pacjenta, a ramię powinno być wolne od uciskającej odzieży.

Metoda ta pozwala na uzyskanie wielu pomiarów w ciągu kilku dni lub dłuższych okresów obserwacji w porównaniu do ABPM. Pomiary są wykonywane w zwykłym środowisku życia danej osoby. Dodatkowo HBPM jest tańszy, bardziej dostępny i łatwiejszy do powtórzenia. Niewątpliwą wadą HBPM jest fakt, że nie dostarcza danych na temat ciśnienia krwi podczas rutynowych, codziennych czynności oraz podczas odpoczynku nocnego. Warunkiem wiarygodności pomiarów jest odpowiednie przeszkolenie chorego. Czynnikiem ograniczającym mogą być zaburzenia

poznawcze pacjenta lub ograniczenia fizyczne, uniemożliwiające dokonywanie samodzielnych pomiarów. Między ABPM i HBPM istnieją istotne różnice, a wybór metody zależy przede wszystkim od ich dostępności, łatwości stosowania, kosztów, a także preferencji pacjenta. Zaleca się, aby graniczne lub nieprawidłowe wyniki HBPM potwierdzać za pomocą ABPM, który jest uważany za referencyjną metodę oceny ciśnienia tętniczego poza gabinetem lekarskim.

Udowodniono, że im wyższe wartości ciśnienia tętniczego, tym wyższa jest jego zmienność. Ostatnie badania sugerują, że zwiększona zmienność ciśnienia tętniczego może być potencjalnym celem leczenia farmakologicznego [42]. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego wymagane są dodatkowe badania czy leczenie hipotensyjne wpływa na zmienność ciśnienia tętniczego. Obecne wytyczne nie określają norm dla zmienności ciśnienia tętniczego. Do metod analizy zmienności ciśnienia tętniczego należą:

1. Proste obliczenie zmian ciśnienia w określonych sytuacjach, lub różnic ciśnienia pomiędzy dniem, a nocą (nocny spadek, poranny wzrost)
2. Odchylenie standardowe (SD) średniego ciśnienia w okresie zapisu sygnału.
3. Współczynnik wariacji CV
4. Wzór  $CV = SD \times 100 / \text{średnia wartość (\%)}$
5. Analiza spektralna
6. Histogramy lub krzywe częstotliwości dystrybucji.

Zmienność ciśnienia tętniczego obejmuje różne okresy obserwacji. Można ją monitorować w ciągu sekund i minut, gdy jest determinowana przez czynność oddechową i akcję serca, które są kontrolowane przez układ autonomiczny (*very short-term*). Zmienność ciśnienia w ciągu 24 godzin jest mierzona za pomocą ABPM (*short-term*). Ma na nią wpływ między innymi nasilenie aktywności fizycznej oraz psychicznej w ciągu dnia. Można zmierzyć globalną dobową zmienność

ciśnienia tętniczego, określaną jako odchylenie standardowe średniej wartości ciśnienia w ciągu doby, jeśli odstęp pomiędzy pomiarami nie jest dłuższy niż 10-15 minut. Zmienność ciśnienia pomiędzy poszczególnymi dniami (*mid-term*) oceniana jest na podstawie HBPM. Zmienność długoterminowa została opisana jako zmiany wartości ciśnienia zachodzące pomiędzy kolejnymi wizytami lekarskimi, w ciągu miesiący lub na przestrzeni lat.

Nadciśnienie tętnicze to choroba hemodynamiczna, w której skład wchodzi dwie główne komponenty: stała, której w przybliżeniu odpowiada średnie ciśnienie tętnicze krwi (MBP, *mean blood pressure*) oraz pulsacyjna, wyrażana przez ciśnienie tętna (PP, *pulse pressure*).

Na wartość średniego ciśnienia tętniczego wpływa pojemność minutowa serca (CO, *cardiac output*) oraz opór obwodowy (TPR, *total peripheral resistance*), który jest zależny od zmian czynnościowych i strukturalnych, zachodzących w obrębie mikrokrażenia. Do obliczenia MBP można użyć matematycznego wzoru:  $MBP = CO \times TPR$ . Na pojemność minutową serca składa się iloczyn objętości wyrzutowej (SV, *stroke volume*) oraz ilość uderzeń serca w ciągu minuty (HR, *heart rate*), co pozwala zapisać powyższy wzór również w postaci:  $MBP = SV \times HR \times TPR$ .

Wartość MBP można również obliczyć z wzoru:  $MBP = DBP + 1/3 (SBP - DBP)$  [4].

Ciśnienie tętna stanowi różnicę pomiędzy wartością ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, które jest pośrednim wskaźnikiem sztywności tętnic, a tym samym stanowi wykładnik bezobjawowych powikłań narządowych i jest wykorzystywany do szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym [43]. Znaczenie prognostyczne zwiększonego ciśnienia tętna wiąże się z faktem, że wyższe wartości ciśnienia skurczowego zwiększają obciążenie naczyniowe, podczas gdy niskie ciśnienie rozkurczowe zmniejsza ciśnienie przepływu przez naczynia wieńcowe [44].

Na komponentę pulsacyjną ciśnienia tętniczego ma wpływ wiele czynników (objętość wyrzutowa, częstość akcji serca na minutę, podatność dużych tętnic, zjawisko powrotu fali ciśnienia odbitej od rozgałęzień tętnic i tętniczek oporowych). Bardziej użytecznym wskaźnikiem pulsacyjnej

komponenty ciśnienia jest cząstkowe ciśnienie tętna (FPP, *fractional pulse pressure*), będące ilorazem ciśnienia tętna i średniego ciśnienia tętniczego [4].

Wyższe ciśnienie tętna wiąże się ze zwiększoną impedancją aorty i zwiększonym obciążeniem serca, co powoduje podatność na niedokrwienie mięśnia sercowego, dysfunkcję rozkurczową i oraz występowanie powikłań [45]. Fizjologicznie skurczowe ciśnienie tętnicze oraz ciśnienie tętna zwiększa się z wiekiem, co jest głównie spowodowane wzrostem sztywności ściany dużych tętnic [46]. U młodych osób ciśnienie tętna jest dodatnio skorelowane z rzutem serca i objętością wyrzutową, a ujemnie z oporem naczyniowym. Częstość rytmu serca nie ma istotnego wpływu, co sugeruje, że fizjologicznie wysokie ciśnienie tętna jest związane z wysoką objętością wyrzutową i niską opornością naczyń. U osób dojrzałych i starszych występuje wzrost ciśnienia skurczowego i obniżenie rozkurczowego, bez znacznej modyfikacji rzutu serca. U ludzi młodych wielkość ciśnienia tętna zależy od skurczowego ciśnienia krwi, podczas gdy u starszych osób ciśnienie rozkurczowe może być silniejszą determinantą [44].

Pulsacyjna komponenta ciśnienia tętniczego ma coraz większe znaczenie w monitorowaniu nadciśnienia tętniczego i obserwacji jego powikłań. Cykliczne zmiany ciśnienia tętniczego mają znaczenie dla prawidłowego różnicowania się, proliferacji oraz migracji komórek ścian tętnic. Przebudowa w obrębie ścian aorty oraz dużych tętnic powoduje zmniejszenie podatności ich ścian i dalsze zwiększanie ciśnienia skurczowego oraz ciśnienia tętna. Jest to spowodowane mikrourazami związanymi ze zwiększoną komponentą pulsacyjną ciśnienia tętniczego. Dodatkowym czynnikiem jest wiek, a także obecnością innych chorób (cukrzyca). Zwiększona pulsacyjna komponenta ciśnienia tętniczego powoduje również zmiany czynnościowe oraz strukturalne na poziomie mikrokrażenia, prowadząc do zwiększenia oporu obwodowego i średniego ciśnienia tętniczego. Zmiany w tętniczkach oporowych, arteriolach i kapilarach, powodują zwiększenie amplitudy odbitej fali i wzrost ciśnienia skurczowego krwi. Gdy wartość ciśnienia tętna równa się lub przekracza 60 mmHg, wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-

naczyniowych. Zwiększenie o 10 mmHg ciśnienia tętna wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu, przy czym ciśnienie skurczowe i rozkurczowe są również istotnymi predyktorami [43]. Uważa się, że ciśnienie tętna mierzone ambulatoryjnie, jest najważniejszym parametrem, mającym wartość prognostyczną, jeśli chodzi o wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych u osób w podeszłym wieku oraz dla przewidywania ryzyka zgonu w ciągu 10 lat. Jest to związane z wartością ciśnienia skurczowego, które powinno być głównym celem terapii [47]. Ciśnienie tętna może być modyfikowane przez odpowiednią dietę z niską zawartością soli i leczenie farmakologiczne. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę mogą powodować regresję przerostu lewej komory, a nitraty poprawiają rozciągliwość tętnic [48]

#### **1.6. Powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego.**

Związek pomiędzy ciśnieniem tętniczym, a wystąpieniem powikłań narządowych jest ciągły. Rozróżnienie pomiędzy normotensją a nadciśnieniem tętniczym, w oparciu o wartości odcięcia ciśnienia tętniczego jest więc dokonane arbitralne. Badania wykazały, że każdy wzrost o 20 mmHg skurczowego ciśnienia tętniczego lub o 10 mmHg rozkurczowego ciśnienia tętniczego powoduje podwojenie ryzyka zgonu lub wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [49]. *Skurczowe* ciśnienie tętnicze jest ponadto istotnie związane z ogólną śmiertelnością, co potwierdzają przeprowadzone metaanalizy, w których stwierdzono, że wzrost ciśnienia skurczowego o 10 mmHg był istotnie związany ze śmiertelnością z wszystkich przyczyn [43]. U osób w wieku > 50 lat skurczowe ciśnienie tętnicze uważane jest za lepszy wskaźnik predykcyjny incydentów sercowo-naczyniowych niż rozkurczowe [38].

Podwyższone ciśnienie tętnicze przyczynia się do powstawania licznych zmian czynnościowych oraz strukturalnych, co powoduje przerost mięśnia lewej komory serca, jego skurczową i rozkurczową dysfunkcję, a w rezultacie kliniczną manifestację w postaci objawowej niewydolności serca oraz arytmii [50]. Przerostowi mięśnia sercowego towarzyszy zwiększona

apoptoza kardiomiocytów i jest ona zwiększona u osób z nadciśnieniową chorobą serca. Dochodzi do aktywacji receptorów  $\beta_1$ , a nadmierna aktywacja układu współczulnego uważana jest za główny czynnik powodujący niewydolność serca. Zwiększa się także aktywność lokalnego układu renina-angiotensyna-aldosteron. Angiotensyna II odgrywa istotną rolę w procesie przerostu miocytów, a zwiększenie zawartości komponentów układu RAAS stwierdzono w niewydolnym mięśniu sercowym. Zwłóknienie jest stałym i wczesnie występującym elementem przemodelowania mięśnia sercowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Wzrost ciśnienia tętniczego prowadzi do wzrostu napięcia w ścianie serca (prawo Laplace'a). W celu normalizacji napięcia w ścianie serca dochodzi do zwiększenia jej grubości. Podobny efekt do wzrostu ciśnienia może być spowodowany poszerzeniem komory w wyniku przeciążenia objętościowego, gdy przerost lewej komory ma charakter ekscentryczny. Wpływ na przerost lewej komory ma także objętość wyrzutowa, która jest zwiększona otyłych pacjentów, chorujących na nadciśnienie tętnicze. Przerost lewej komory obejmuje wszystkie elementy wchodzące w jego budowę (komórki mięśnia sercowego, komórki mięśni gładkich i śródbłonna, fibroblasty) [5]. Przerost miocytów w odpowiedzi na zwiększenie obciążenia polega przede wszystkim na nasileniu ekspresji białek kurczliwych sarkomerów, a podstawowym elementem tego szlaku informacyjnego jest titina, będąca białkiem szkieletu komórkowego miocytów [4]. Ilość sarkomerów zwiększa się w obrębie komórki. W przypadku przerostu koncentrycznego sarkomery zostają dobudowane równoległe do już istniejących.

Arytmie powstające u chorych z przerostem mięśnia sercowego są spowodowane zaburzeniem perfuzji wieńcowej, wzrostem napięcia ściany, zmienionymi elektrofizjologicznymi własnościami przerośniętych miocytów, a w zaawansowanym stadium zwłóknieniem śródmiąższowym, zaburzeniem architektoniki myocardium i niższą ekspresją koneksyny-43 w obrębie połączeń między kardiomiocytami. U chorych z przerostem lewej komory może dojść do przedłużenia zespołu QRS, odstępu QT oraz nasilenia zmienności odstępu QT. Funkcja skurczowa lewej komory

w przebiegu nadciśnienia tętniczego może długo pozostawać w granicach normy w przeciwieństwie do upośledzenia funkcji rozkurczowej, która jest obecna od samego początku przerostu mięśnia sercowego. Dysfunkcja skurczowa jest spowodowana niedokrwieniem przerośniętego mięśnia sercowego, prowadzącego do zaburzeń metabolizmu wewnątrzkomórkowego. Obniżeniu ulega wówczas frakcja wyrzutowa, a szybkość skracania się włókien okrężnych jest wolniejsza, co z czasem powoduje zmniejszenie objętości wyrzutowej oraz prowadzi do kompensacyjnego przyspieszenia akcji serca.

Podwyższone ciśnienie tętnicze jest głównym czynnikiem powodującym zmiany strukturalne w lewej komorze, ale mogą na nie wpływać również pochodzenie etniczne, płeć, czynniki środowiskowe (spożycie soli, otyłość) i cukrzyca, a także czynniki neurohumoralne i genetyczne.

Zmiany zachodzą również w mięśniówce ścian tętnic oraz w obrębie elementów komórkowych i pozakomórkowych ścian naczyń. System renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) oraz spożycie soli w diecie są kluczowymi czynnikami zaangażowanymi w reakcje molekularne, które przyczyniają się do przebudowy naczyń- produkcję kolagenu i elastyny, zmniejszenie wydzielania tlenu azotu, powstawanie stanu zapalnego oraz zmian napięcia komórek mięśni gładkich naczyń wraz z ich proliferacją [47]. W pierwotnym nadciśnieniu tętniczym komórki mięśni gładkich tętnic są zrestrukturyzowane wokół mniejszego światła naczynia, bez przerostu ściany, natomiast w niektórych wtórnych postaciach nadciśnienia można wykryć przebudowę przerostową [51]. Pod wpływem podwyższonego ciśnienia dochodzi do uszkodzenia funkcji endotelium oraz inicjacji procesów miażdżycowych. Powyższe zmiany, a także bezpośredni wpływ cyklicznie zmieniającego się ciśnienia wewnątrznacyniowego prowadzą do zwiększenia sztywności ścian tętnic, powodując wtórny wzrost ciśnienia tętna, a także zwiększają częstość pęknięcia blaszek miażdżycowych, których skutkiem jest wystąpienie ostrych zespołów wieńcowych i incydentów naczyniowo-mózgowych. Nadciśnienie tętnicze jest związane z niedostatecznym wytwarzaniem tlenu azotu oraz ze zwiększonym wytwarzaniem wolnych rodników, które

przyczyniają się do zwężenia naczyń i ich przebudowy, zwiększając ogólnoustrojowy opór naczyniowy [25]. Przebudowanie strukturalne małych tętnic może poprzedzać większość klinicznie istotnych objawów powikłań narządowych w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym [51]. Nieprawidłowe, podwyższone ciśnienie tętnicze jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia rozwarstwienia aorty i powstawania tętniaków aorty [52].

Nadciśnienie tętnicze zwiększa 4-5krotnie ryzyko wystąpienia udaru mózgu, a związek ten jest wyraźniejszy dla udaru krwotocznego. Zależność ta jest liniowa. Zwiększenie o 10 mmHg ciśnienia skurczowego powyżej 115 mmHg powoduje wzrost ryzyka wystąpienia udaru aż o 1/3 [5]. Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego i redukcja ciśnienia rozkurczowego o 5-6 mmHg zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych o 16%, a udaru mózgu aż o 38% [4].

Nadciśnienie tętnicze jest drugą, po cukrzycy, wiodącą przyczyną niewydolności nerek [53]. Za uszkodzenie nerek w nadciśnieniu pierwotnym odpowiadają głównie dwa mechanizmy. Jednym z nich jest utrata prawidłowych zdolności autoregulacyjnych w mikrokrążeniu nerkowych, a w konsekwencji powstawanie zmian strukturalnych w postaci uszkodzenia śródbłonna naczyń, stopniowa utrata podocytów, uszkodzenie kapilar kłębuszkowych, nasilona synteza białek macierzy mezangialnej, skutkująca segmentalnym lub globalnym stwardnieniem kłębuszków. Drugim mechanizmem są zmiany w tętniczkach mikrokrążenia związane z przerostem błony środkowej z postępującym zwężeniem światła i ograniczeniem przepływu, czego skutkiem jest postępujące niedokrwienie kłębuszka. W obu przypadkach dochodzi do aktywacji układu renina angiotensyna aldosteron. Zmiany cewkowo-śródmiaższowe są charakterystyczne dla nefropatii nadciśnieniowej. Wczesnym objawem upośledzenia czynności nerek jest albuminuria. Zmiany w nerkach rozwijają się zazwyczaj powoli. W przebiegu nadciśnienia tętniczego łagodnego i umiarkowanego objawy niewydolności nerek występują rzadko, często po wielu latach trwania choroby.

Dno oka jest najlepszym miejscem do oceny zmian w mikrokrążeniu powstających pod wpływem podwyższonego ciśnienia tętniczego, a retinopatia nadciśnieniowa była od dawna



uważana za wskaźnik prognostyczny dla przebiegu choroby i wystąpienia powikłań [54]. Tętniczki siatkówki na ogólnie podwyższone ciśnienie tętnicze reagują zwężeniem, a jego stopień zależy od zwłóknienia ściany naczyniowej. Zwężenie naczyń pochodzenia nadciśnieniowego w czystej postaci widoczne jest jedynie u młodych pacjentów, ponieważ u starszych chorych ich sztywność wynikająca z rozwoju miażdżycy uniemożliwia zwężenie. Procesy miażdżycowe prowadzą do stwardnienia i utraty elastyczności ścianek naczyń, co jest widoczne zwłaszcza na przykładzie ucisku żył przez tętnice w miejscach skrzyżowań. Objaw ten wskazuje na wieloletnie utrzymywanie się nadciśnienia tętniczego, nawet jeżeli w danej chwili ciśnienie tętnicze jest opanowane [55]. W długotrwałym nadciśnieniu tętniczym dochodzi do przerwania bariery krew-siatkówka, powstawania wybroczyn (okrągłe, rozlane, płomykowate), wysięków (w przewlekłym obrzęku siatkówki wokół dołka mogą pojawić się twarde wysięki) oraz tworzenia ognisk kłębków waty. W najcięższych przypadkach dochodzi do obrzęku tarczy nerwu wzrokowego. Okluzja naczyń siatkówki, zator tętniczek siatkówki, makroaneurysmy, niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego oraz związane z wiekiem zwyrodnienie plamki żółtej są schorzeniami okulistycznymi, które również mogą być związane z nadciśnieniem tętniczym [56].

### **1.7. Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i subkliniczna ocena powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego.**

Nadciśnienie tętnicze rzadko występuje jako jedyne choroba i najczęściej towarzyszą mu inne nieprawidłowości, takie jak dyslipidemia i nietolerancja glukozy, które łącznie potęgują swój wpływ na poziom ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [2].

Można wyróżnić czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych podlegające modyfikacji (nieprawidłowa dieta, palenie tytoniu, mała aktywność fizyczna, nadciśnienie tętnicze, zwiększone stężenie LDL cholesterolu i triglicerydów we krwi, zmniejszone stężenie HDL cholesterolu we krwi, cukrzyca typu 2 lub upośledzona tolerancja glukozy, nadwaga lub otyłość).

Ryzyko zachorowania na nadciśnienie tętnicze u osób otyłych jest 5 razy większe w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała. W patofizjologii nadciśnienia związanego z otyłością występuje mechanizm hemodynamiczny, polegający na zwiększonej pojemności minutowej. Zwiększona zostaje również objętość zewnątrz i wewnątrznaczyniowa, co spowodowane jest wtórnie nasiloną aktywnością mineralokortykoidów, neurohormonalną oraz układu RAS, przy zmniejszonej zdolności wazodylatacyjnej zależnej od endogennego tlenu azotu. Tkanka tłuszczowa jest źródłem cytokin, które powodują przewlekły stan zapalny. Prowadzi to do zwiększenia stężenia wykładników stanu zapalnego, co może stanowić jeden z czynników w patogenezie nadciśnienia tętniczego oraz wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych [4,5].

Palenie tytoniu pobudza współczulny układ nerwowy, powodując wzrost częstości serca i pojemności minutowej oraz ciśnienia tętniczego. Przewlekły nikotynizm powoduje niekorzystne zmiany w lipidogramie i zwiększa aktywację układu współczulnego. U nałogowych palaczy występuje uszkodzenie śródbłonna naczyniowego (spadek syntezy tlenu azotu, wzrost stężenia endoteliny 1 i tromboksanu), wzrost fibrynogenu i hematokrytu oraz skłonności do agregacji płytek krwi, co stanowi silny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego [5].

Wiek (mężczyźni >45 roku życia, kobiety >55 rok życia), wczesne występowanie choroby niedokrwiennej serca w rodzinie (mężczyźni <55 rok życia, u kobiet < 65 rok życia), rozwinięta choroba niedokrwienne serca lub choroba innych tętnic na podłożu miażdżycy zaliczane są do czynników ryzyka sercowo-naczyniowego niepodlegających modyfikacji [57].

Do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej zaleca się stosowanie skali SCORE (*Systemic Coronary Risk Evaluation*), która pozwala oszacować 10-letnie ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego zakończonego zgonem, w zależności od płci, wieku, skurczowego ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu całkowitego oraz palenia tytoniu. Trzy ostatnie czynniki ryzyka najsilniej korelują z powikłaniami sercowo naczyniowymi [4]. Skala SCORE jest odrębna dla poszczególnych obszarów Europy, gdzie występuje duże zagrożenie wystąpienia chorób sercowo-

naczyniowych ( jak w Polsce) oraz w krajach takich jak Włochy, Luksemburg, Grecja, Francja, Hiszpania, Belgia, gdzie ryzyko jest małe. Wadą w jej zastosowaniu jest nieuwzględnienie chorób współistniejących, a w wyniku tego niedoszacowanie ryzyka w niektórych grupach pacjentów.

Inną skalą służącą do oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego jest skala Framingham, wyrażająca bezwzględne ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w ciągu 10 lat, w której uwzględnione są wysokość ciśnienia skurczowego, obecność innych czynników podwyższających ryzyko sercowo-naczyniowe, subkliniczne uszkodzenia narządowe oraz choroby serca, naczyń, nerek lub cukrzyca. Wraz ze zwiększeniem liczby współistniejących czynników ryzyka i uszkodzeń narządowych wzrasta prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań, a zależność ta nie jest liniowa. W grupie niskiego ryzyka prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego wynosi mniej niż 15 %, umiarkowanego 15-20%, wysokiego 20-30%, a bardzo wysokiego >30%.

Uwzględnienie powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego umożliwia precyzyjniejszą ocenę ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Subkliniczna ocena powikłań narządowych opiera się na wartości ciśnienia tętna powyżej 60 mmHg u osób w wieku podeszłym, ocenie przerostu lewej komory (*LVH, left ventricular hypertrophy*), zaburzeniach czynności nerek (podwyższenie poziomu kreatyniny w surowicy, podwyższony stosunek albumina/kreatynina, mikroalbuminuria, obniżenie szacowanego przesączania kłębuszkowego), powikłaniach naczyniowych, takie jak pogrubienie kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (*IMT, intima media thickness*), obniżenie wskaźnika kostka ramię (*ABI, ankle brachial index*), zmniejszenie rozszerzalności naczyń zależnej od śródbłonna (*FMD, flow mediated dilatation*) [4,5]. Badanie ultrasonograficzne zewnątrzczaszkowych odcinków naczyń pozwala uwidocznić zwężenia tętnic domózgowych. Wykonuje się przede wszystkim u pacjentów, u których wystąpiły objawy neurologiczne wynikające z zaburzeń krążenia, takie jak nagłe zaniewidzenie i objawy niedokrwienne.

Stanowisko Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2009 roku stwierdza, że pogrubienie kompleksu błony wewnętrznej i środkowej lub stwierdzenie blaszek miażdżycowych wiąże się z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Grubość kompleksu IMT oceniana w badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych i/lub obecność blaszek miażdżycowych ma znaczenie rokownicze [2].

Ponieważ zwiększenie grubości kompleksu IMT uważane jest za początkowe stadium miażdżycy. Pomiar grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej oraz obecność blaszek miażdżycowych umożliwia predykcję wystąpienia udaru mózgu oraz zawału mięśnia sercowego, niezależnie od tradycyjnych czynników ryzyka [58]. Zależność ta ma charakter liniowy, a wyznaczenie górnej granicy normy na 0.9 mm ma charakter arbitralny. Należy pamiętać, że górna granica normy zmienia się wraz z wiekiem. Jej przekroczenie wskazuje nie tylko na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe, ale również na uszkodzenia narządowe układu naczyniowego w przebiegu nadciśnienia tętniczego. IMT równe lub większe od 1,5 mm bądź ogniskowy wzrost IMT uwypuklającego się o przynajmniej 0,5 mm do światła naczynia lub o grubości 50% większej niż grubość IMT w sąsiednim segmencie tętnicy szyjnej pozwala zidentyfikować blaszkę miażdżycową [59].

Badanie ultrasonograficzne tętnicy z oceną jej rozszerzalności zależnej od śródbłonka (FMD) jest nieinwazyjną metodą, mierzącą biodostępności tlenku azotu (NO), głównego środka rozszerzającego naczynia w układzie sercowo-naczyniowym. Naczynia krwionośne reagują na wzrost przepływu, a dokładniej na siłę ścinającą przepływającej krwi, poprzez rozszerzanie [27]. Mechanizm dylatacji ścian naczyń poprzez NO zależy od enzymu- śródbłonkowej syntazy tlenku azotu (eNOS), który ułatwia wytwarzanie NO z L-argininy [60] FMD oblicza się jako procentowy wskaźnik ze wzoru:  $FMD (\%) = (BAD \text{ po wazokonstrykcji} - BAD \text{ natywne}) / BAD \text{ natywne} \times 100$ , gdzie BAD oznacza średnicę tętnicy ramiennej.

FMD jest zwykle badana w tętnicy ramiennej (średnica 3–5 mm), a pomiar jest wykonywany z sondą ultrasonograficzną 7,5–12 MHz w trybie B. Do badań może zostać wykorzystana także tętnica promieniowa (średnica 1,5–3 mm) lub większe naczynia tętnicze, takie jak tętnica udowa (średnica 5–7 mm) lub tętnica podkolanowa (średnica 4–6 mm). Pogorszenie wskaźnika FMD wiąże się ze stanami predysponującymi do rozwoju miażdżycy tętnic i chorób sercowo-naczyniowych, co stanowi wczesny etap rozwoju subklinicznego uszkodzenia narządów i późnych zdarzeń klinicznych [61]. Grupy robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw krążenia obwodowego stwierdziła, że FMD jest cennym narzędziem badawczym.

### **1.8. Genetyka nadciśnienia tętniczego**

Nadciśnienie tętnicze pierwotne jest zaburzeniem o wieloczynnikowej etiologii. Istnieją czynniki konstytucyjne i środowiskowe, które wpływają na poziom ciśnienia tętniczego (spożycie soli, alkohol, wiek, BMI, aktywność fizyczna), jednakże nie wyjaśniają one rozpowszechnienia pierwotnego nadciśnienia tętniczego u ponad 90% pacjentów. Dane z przeprowadzonych badań wśród rodzin i bliźniaków sugerują, że nadciśnienie tętnicze jest dziedziczne w 30-50% przypadków [62].

Badania nad podłożem genetycznym nadciśnienia doprowadziły do opisanie kilku rzadkich monogenowych postaci nadciśnienia (hiperaldosteronizm poddający się leczeniu glikokortykosteroidami, zespół Gordona, zespół Liddle'a, nadciśnienie nasilające się w okresie ciąży, pozorny nadmiar mineralokortykoidów). Zaledwie 1% przypadków nadciśnienia jest dziedziczona zgodnie z prawami Mendla [5]. Obecnie uważa się, że nadciśnienie tętnicze pierwotne jest złożonym zaburzeniem poligenowym, które ujawnia się pod wpływem interakcji z czynnikami środowiskowymi [63].

Do analizy genetycznej chorób uwarunkowanych wieloczynnikowo, takich jak nadciśnienie tętnicze, można zastosować 3 kategorie analizy statystycznej. Analiza powiązań (analizuje się pary

rodzeństwa), badania asocjacyjne (analiza się dużej liczby przypadków i grupy kontrolnej) oraz badania powiązań-asocjacji (związek między chorobą a markerem genetycznym oceniany w rodzinach) [64]. Analiza asocjacji całego genomu (GWAS, *genome wide asociation scan*) stała się niezastąpionym narzędziem do badania złożonego podłoża chorób uwarunkowanych genetycznie. Ludzki genom składa się z ponad 3 miliardów par zasad. W 99,5% jest identyczny, a zmienność genetyczna jest ograniczona od 0,1% do 0,4% genomu [65]. Znaczna część zmienności genomu ludzkiego zawiera się w polimorfizmach pojedynczych nukleotydów (SNP, *single nucleotide polymorphism*). Zmienność polega na zamianie zasad nukleotydowych prowadzącej do powstania dwóch lub więcej wariantów alleli. Polimorfizm pojedynczego nukleotydu jest przykładem najpowszechniej występującego polimorfizmu ludzkiego genomu, pojawiającego się na każde 1000 par zasad. Zwykle występuje w obszarach flankujących geny kodujące białka (zawierające promotor, wzmacniacze transkrypcji oraz białka wiążące), które są uznawane za krytyczne dla wiązania mikro-RNA i regulacji ekspresji genów, ale może również pojawić się w sekwencjach kodujących (eksonach) lub w regionach międzygenowych. Zauważono różnice w występowaniu SNP pomiędzy różnymi geograficznie lub etnicznie populacjami.

Termin polimorfizm to zmiana w sekwencji DNA, która nie powoduje choroby i jest stwierdzana w populacji z częstością 1 % lub wyższą. Polimorfizm występuje naturalnie, z neutralnym lub korzystnym efektem, czym różni się od mutacji, powstającej w wyniku nienaprawionego i uszkodzonego DNA oraz błędów w replikacji. Mutacja definiuje rzadkie, często dziedziczne zmiany sekwencji nukleotydowej, które mogą powodować zmiany fenotypowe (powstanie choroby). Częstość występowania polimorfizmu w populacji jest liczbą ustaloną arbitralnie. Istnieją przykłady, że zmiany występujące z częstością  $> 1\%$  związane są z występowaniem chorób, jak w przypadku niedokrwistości sierpowatej. Polimorfizmy mogą mieć jedną lub więcej zmian nukleotydów, podobnie jak mutacje. Kod genetyczny jest zdegenerowany, czyli jeden aminokwas może być kodowany przez kilka kodonów. Zmiany w sekwencji nukleotydów mogą być

synonimiczne, co oznacza, że nie prowadzą do zmiany aminokwasu lub niesynonimiczne, gdy w białku kodowanym przez dany gen pojawia się nowy aminokwas [66].

Ponieważ terminy „polimorfizm pojedynczego nukleotydu” oraz „mutacja punktowa” mogą być niezależnie stosowane do opisanego zdarzenia, czyli różnicy w sekwencji w porównaniu z odniesieniem, niektórzy badacze sugerują używanie nowych neutralnych terminów: „wariant sekwencji”, „zmiana” i „wariant alleliczny”, „wariant DNA”, oraz proponują zmianę nazwy „polimorfizm pojedynczego nukleotydu” (SNP, *single nucleotide polymorphism*) na zmienność pojedynczego nukleotydu (SNV, *single nucleotide variation*) [67].

Badania nad polimorfizmem pojedynczych nukleotydów są używane w populacjach do wykrywania predyspozycji do występowania pewnych cech, podatności na występowanie chorób oraz odpowiedzi na leki [68]. Naukowcy zajmujący się nadciśnieniem tętniczym analizują geny kodujące białka, regulujące ciśnienie tętnicze takie jak układ renina-angiotensyna-aldosteron, peptydy natiuretyczne, receptory adrenergiczne, kanały jonowe biorące udział w reabsorpcji sodu w nerkach. Obszary DNA zawierające geny RAS charakteryzują się dużym polimorfizmem [69].

Badania asocjacji w obrębie całego genomu oraz w ich metaanalizy pozwoliły zidentyfikować 120 loci genów związanych z regulacją ciśnienia tętniczego. Wyjaśniają one zaledwie 3,5% zmienności ciśnienia tętniczego [2].

Każdy pojedynczy, zidentyfikowany SNP wywiera stosunkowo niewielki efekt na ciśnienie (1 mmHg ciśnienie skurczowe i 0.5 mmHg ciśnienie rozkurczowe). Sugeruje to istnienie innych loci, dotychczas nieodkrytych, które mają większy wpływ na wartość ciśnienia [4].

Gen angiotensynogenu znajduje się w rejonie q42.2 1 chromosomu. Zwiększenie jego ekspresji powoduje ciężkie nadciśnienie tętnicze, ponieważ stężenie angiotensynogenu w osoczu jest zbliżone do stałej Michaelisa reakcji enzymatycznej między reniną i angiotensynogenem, a w rezultacie powoduje zwiększenie produkcji angiotensyny I, a następnie II [70]. Pierwsze doniesienia naukowe na temat związku polimorfizmu genu angiotensynogenu z nadciśnieniem tętniczym, jego

powikłaniami oraz innymi chorobami sercowo-naczyniowymi pojawiły się na początku lat 90-tych ubiegłego stulecia [71].

Od tamtego czasu odkryto kilka wariantów genów angiotensynogenu związanych z nadciśnieniem tętniczym ( rs4762 / T174M, rs699 / T235M, rs5050 / A-20C, rs5049 / G-217A, rs5051 / A-6G, rs5046 / C-532T, rs2493134 / G507A, rs2493132 / C6309A, rs7079 / C11535A, rs943580 / A1240G i inne) [64].

Wczesne badania koncentrowały się głównie na dwóch polimorfizmach: T174M i M235T, obydwu zlokalizowanych w eksonie 2, których związek z nadciśnieniem tętniczym opisano jako jeden z pierwszych [72].

Polimorfizm rs4762 (C3889T) odnosi się do konwersji cytozyny na tyminę w pozycji nukleotydowej 521 w eksonie 2, co powoduje zmianę sensu w kodzie genetycznym i zastąpienie treoniny metioniną w kodonie 174 (T174M). Według niektórych autorów zmiana ma miejsce w 207 kodonie [73]. Istnieją doniesienia naukowe wskazujące na wyższy poziom angiotensynogenu w osoczu występujący u nosicieli allelu T. W przypadku posiadania allelu C w locus rs4762 stwierdzono niższe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego. Jednakże wpływ tego polimorfizmu na rozwój nadciśnienia tętniczego pozostaje w dalszym ciągu kontrowersyjny. W niektórych badaniach odnotowano istotny związek między polimorfizmem T174M, a ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego pierwotnego [74, 75,76]. Istnieją również doniesienia o braku jego wpływu rozwój choroby, wyrażającym się zarówno w genotypie, jak i haplotypie angiotensynogenu [77,78,79,80]. Przeprowadzona w 2013 roku metaanaliza wskazuje na istotny związek polimorfizmu T174M z ryzykiem zwężenia naczyń wieńcowych u osób rasy białej [81]. Metaanaliza przeprowadzona w populacji azjatyckiej wskazuje, że polimorfizm T174M może być związany z ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego, jednakże konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań [82]. Badania przeprowadzone w populacji koreańskiej sugerują związek polimorfizmu rs4762 z wystąpieniem krwawienia wewnątrzczaszkowego, przy czym ryzyko jest zwiększone u nosicieli allelu T [73].



Polimorfizm rs699 (T4072C) powoduje zmianę sensu w kodzie genetycznym i zamianę treoniny na metioninę w pozycji 235 lub w pozycji 268 (T235M, T268). Jego związek z nadciśnieniem tętniczym po raz pierwszy opisano w 1992 roku. Badania wykazały o 20% większy poziom angiotensynogenu w osoczu u homozygot T w porównaniu do homozygot C [83]. Wcześniejsze doniesienia naukowe sugerowały, że polimorfizm T235M, jest związany z nadciśnieniem tętniczym w populacji kaukaskiej, czego nie zaobserwowano w populacji Afroamerykanów i Chińczyków [70]. Wariant T235 występuje częściej w populacjach afrykańskich. Wśród rasy kaukaskiej jest on rzadszy w porównaniu do innych grup etnicznych (Japończyków, Chińczyków, Nigeryjczyków). Częstości występowania allelu T zmniejszają się w populacji wraz z wiekiem, co wskazuje, że jest on najprawdopodobniej związany ze skróconą długością życia, co może wynikać z podatnością genetyczną nosicieli tego allelu na nadciśnienie tętnicze oraz jego powikłania (zawał mięśnia sercowego) [85]. Nie wszystkie badania jednak potwierdzają związek wariantu T z wyższym ryzykiem nadciśnienia tętniczego. Metaanaliza przeprowadzona w 2005 roku w Niemczech, obejmująca 1358 osób, sugerowała związek genotypu TT z mniejszym ryzykiem pojawienia się choroby, a zależność ta była większa u kobiet w porównaniu do mężczyzn, co zaprzeczało wcześniejszym badaniom, których wyniki wskazywały na zwiększone ryzyko pojawienia się choroby wśród homozygot TT [86]. Ponadto w tamtym badaniu nosiciele chociażby jednego allelu T wymagali mniej intensywnego leczenia hipotensyjnego w porównaniu do homozygot CC.

W późniejszych metaanalizach z 2010 i 2018 roku po raz kolejny potwierdzono związek allelu T z występowaniem nadciśnienia tętniczego [87,88] Według niektórych autorów, allel T stanowi także niezależny czynnik ryzyka dla opornego nadciśnienia tętniczego [89]. Również w tej kwestii badania pozostają niejednoznaczne. Enalapryl okazał się być skuteczniejszy w leczeniu u pacjentów z genotypem TT niż z genotypami CC i CT w badaniu przeprowadzonych na 250 chorych [90].

Jednakże polimorfizm rs699 ani rs4762 nie wpływał na skuteczność ramiprylu w badaniu przeprowadzonym na grupie 83 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [91].

Okazuje się, że podwójna homozygotyczność względem T235 i T174 jest związana z 10% wzrostem poziomu angiotensynogenu w osoczu u obu płci, jednak skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze było dodatnio skorelowane z poziomem angiotensynogenu w osoczu tylko u kobiet w badaniu przeprowadzonym na grupie 9100 osób [92].

Stwierdzono, że polimorfizmy T174M oraz M235T nie wpływają na kinetykę reakcji enzymatycznej z reniną w przeciwieństwie do polimorfizmu rs5049 (G217A), który jest zlokalizowany w obrębie promotora genu angiotensynogenu, znacząco wpływając na jego transkrypcję i poziom w osoczu [71]. Związek polimorfizmu rs5049 z nadciśnieniem tętniczym potwierdzono w metaanalizie przeprowadzonej w 2015 roku [93]. Wcześniejsze wyniki badań pozostawały niejednoznaczne. Udowodniono, że allel A występuje z większą częstotliwością u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pochodzenia afroamerykańskiego. U rasy kaukaskiej nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w występowaniu allelu A w populacji osób chorych, w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej, jednakże zaobserwowano jego tendencję do częstszego pojawienia się wśród pacjentów z nadciśnieniem [70,94] Związek polimorfizmu G-217A genu angiotensynogenu i nadciśnienia tętniczego pierwotnego zaobserwowano również w populacji chińskiej [95].

Polimorfizm rs5051 znany jest również jako G-6A (zamiana adeniny na guaninę w 6 parze zasad powyżej miejsca inicjacji transkrypcji) i jest zlokalizowany również w obrębie promotora genu angiotensynogenu, wpływając na jego transkrypcję i poziom w osoczu. Według niektórych doniesień naukowych wariant z guaniną związany jest z niższym stężeniem angiotensynogenu we krwi i mniejszą aktywnością promotora w porównaniu z adeniną. Wpływ polimorfizmu A-6 na nadciśnienie tętnicze może być bardziej wyraźny w populacjach z dietą bogatą w sól [96]. Ciekawym spostrzeżeniem jest geograficzny rozkład alleli w populacji oraz fakt, że wariant A

występuje z większą częstością w Afryce, co według dostępnych hipotez może być związane z panującym tam klimatem tropikalnym, zmuszającym organizmy do większej oszczędności sodu w porównaniu do klimatu umiarkowanego, a tym samym większą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron. Uważa się, że wariant A występował w populacji ludzkiej pierwotnie [70,97]. Okazało się, że allel A był związany ze zwiększeniem grubości kompleksu IMT u kobiet, a zależność ta była związana z wiekiem [15]. Ponadto udowodniono, że hydrochlorotiazyd jest skuteczniejszy u kobiet pochodzenia Afroamerykańskiego, będących nosicielkami allelu A [98]. Nie wszystkie wyniki pozostają jednakże spójne, ponieważ allel A był związany ze znacznym zmniejszeniem ryzyka nadciśnienia w metaanalizie przeprowadzonej w populacji chińskiej [99]. Polimorfizmy G-6A i T235 są dziedziczone w ścisłej nierównowadze sprzężeń [97]. Aminokwas 235 znajduje się daleko od miejsca działania reniny na angiotensynogen, więc ten polimorfizm nie wyjaśniał molekularnego mechanizmu związanego z podwyższonymi poziomem angiotensynogenu w osoczu w wariancie 235T. Wyniki badań sugerują, że może on wynikać ze zwiększonej aktywności transkrypcyjnej ludzkiego genu AGT przez nukleozyd A-6 [70].

Gen konwertazy angiotensyny (ACE) znajduje się na chromosomie 17q23.3, z 26 egzonami i 25 intronami. Spośród 13 polimorfizmów konwertazy angiotensyny, rs4343 miał najbardziej znaczący wpływ na stężenie w osoczu tego enzymu [100]. Polimorfizm genu ACE rs4343 (A2350G) jest związane ze zwiększoną aktywnością ACE u osób zdrowych, jak również w różnych stanach patologicznych [101]. Metaanaliza przeprowadzona w 2010 roku udowodniła związek polimorfizmu genu konwertazy angiotensyny rs4343 (G2350A) z nadciśnieniem tętniczym, przy czym allel A był związany ze znacznie zmniejszonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego wśród muzułmanów z Zatoki Arabskiej i Pakistanu, ale podwyższonym ryzykiem wystąpienia choroby wśród Chińczyków. Wyniki badań różnią się pomiędzy populacjami [102]. Według innego badania allel A okazał się być związany z przerostem lewej komory, ale nie jest związany z nadciśnieniem

tętnicznym w populacji chińskiej [103]. Polimorfizm ACE 2350G / A jest związany z migotaniem przedsionków, a występowanie allelu A zwiększa ryzyko jego wystąpienia u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętnicznym [100]. Badania dowodzą, że polimorfizm rs4343 jest czynnikiem ryzyka wysokiego ciśnienia tętna [104].

Pomimo spodziewanego efektu, nie stwierdzono modyfikującego wpływu polimorfizmu rs4343 na reakcję ciśnienia krwi na leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny [105].

Receptor angiotensyny (AT1R) kodowany jest przez gen zlokalizowany na rejonie 3q24 i składa się z pięciu eksonów, z których pierwsze cztery kodują region nie ulegający translacji 5' (5'-UTR). Polimorfizm rs5186 w nieulegającym translacji regionie 3' genu AT1R prowadzi do transwersji adeniny (A) do zasady cytozyny (C) w pozycji 1166 (rs5186). Allel C jest związany z większą liczbą miejsc wiązania lub powinowactwem receptora dla angiotensyny II na poziomie komórkowym, co powoduje jej zwiększoną aktywność [98]. Genotyp CC jest związany z postacią nadciśnienia pierwotnego charakteryzującego się wysokim poziomem aldosteronu w osoczu i niskim poziomem reniny, co może wynikać ze zwiększonych poziomów mRNA AGTR1 i zwiększonego działania angiotensyny II [106]. Polimorfizm A1166C genu AT1 okazał się ważnym determinantem genetycznym w etiopatogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego w badaniu przeprowadzonym na 224 chorych i 257 osobach z grupy kontrolnej w 2018 roku. Według autorów warianty genetyczne AT1R mogą służyć jako predyktor podatności na nadciśnienie tętnicze wśród dotkniętych rodzin, a w przyszłości może to stać się ważną częścią klinicznego procesu stratyfikacji ryzyka [107]. Polimorfizm A1166C związany jest z większym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży w populacji azjatyckiej [108]. Występowanie allelu A ma wpływ na silniejsze działanie diuretyków tiazydowych w obniżeniu ciśnienia tętniczego u kobiet pochodzenia Afroamerykańskiego, w porównaniu do nosicielek allelu C [98]. Nosiciele allelu C reagują na losartan (lek blokujący receptor angiotensyny 1), który zmniejsza ciśnienie tętnicze, zwiększa szybkość przesączania kłębuszkowego i obniża poziom aldosteronu. Losartan jest nieskuteczny u

osób z genotypem AA [109]. Udowodniono, że polimorfizm ten jest związany z chorobą wieńcowa , w tym zawałem mięśnia sercowego [110]. Polimorfizm rs5186 jest związany z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i miażdżycą tętnic szyjnych w populacji chińskiej, a osoby z nadciśnieniem tętniczym z genotypem AC miały większą grubość kompleksu IMT w porównaniu z genotypem AA [111]. Znalezione związku między allelem C a występowaniem hipoechogenicznych blaszek miażdżycowych w tętnicy szyjnej [112]. Nie wszystkie badania jednak potwierdziły wpływ polimorfizmu A1166C na wzrost grubości IMT oraz powstawanie blaszki miażdżycowej, jak chociażby badanie przeprowadzone u Australijczyków rasy kaukaskiej [15].

Odległość między polimorfizmem AGTR1 1166A / C a polimorfizmem rs5182 573C / T wynosi około 500 par zasad, a zatem te polimorfizmy są najprawdopodobniej w stanie nierównowagi sprzężeń między sobą [113]. Polimorfizm rs5182 (C573T) znajduje się w regionie 3' genu kodującego receptor 1 angiotensyny II i reprezentuje zamianę cytozyny na tyminę, w kodonie leucyny, nie powodując zmiany aminokwasu. Zwiększoną częstość występowania allelu C i genotypu CC obserwowano u osób z nadciśnieniem tętniczym, co sugeruje rolę tego polimorfizmu w genetycznej podatności takich osób na wystąpienie podwyższonego ciśnienia krwi. Wyniki badań sugerują, że może być czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego w populacji meksykańskiej oraz jest związany z nadciśnieniem tętniczym u Afroamerykanów [114]. Genotyp CT ma większe ryzyko wystąpienia zawału STEMI i niestabilnej dusznicy bolesnej, podczas gdy genotyp TT ma większe ryzyko w stosunku do NSTEMI [101]. Genotypy CT / CC wiązały się ze zmniejszonym ryzykiem zawału serca u osób leczonych inhibitorami ACE [113]. Nie wszystkie wyniki badań potwierdzają związek polimorfizmu rs5182 z powstawaniem nadciśnienia tętniczego [101].

Syntetaza aldosteronu, kodowana przez gen CYP11B2 umiejscowiony w rejonie 8q22. Większe stężenie aldosteronu jest związane ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się nadciśnienia tętniczego, jego powikłań w postaci uszkodzenia narządów, zwiększenia objętości

wewnątrznaczyniowej oraz z opornym nadciśnieniem tętniczym [115]. Udowodniono, że polimorfizm rs1799998 (C344T) występujący w 5' dystalnym regionie promotorowym genu jest związany z nadciśnieniem tętniczym oraz ze zwiększeniem stosunku aldosteronu do reniny (ARR) w osoczu. Bialleliczny polimorfizm C344T wpływa przypuszczalnie na miejsce wiązania czynnika steroidogenego (SF1), który bierze udział w ekspresji steroidowych enzymów biosyntetycznych w korze nadnerczy, przy czym allel C jest pięć razy silniej związany z SF1 niż allel T in vitro [116]. Zamiana pojedynczego nukleotydu z C na T w pozycji 344 przypuszczalnie zakłóca podczas transkrypcji miejsce wiązania SF1. Allel C wydaje się być allelem pochodzącym od przodków, ponieważ występuje on nie tylko u gatunków bliżej spokrewnionych z człowiekiem, takich jak szympansy, ale także u szczurów, myszy i psów, który jest związany z hamowaniem transkrypcji syntetazy aldosteronu [115]. Homozygoty TT mają o 63,3% większą aktywność reninową osocza, co może być adaptacją do braku odpowiedniej odpowiedzi promotora CYP11B2 zawierającego allel T na stymulację poprzez angiotensynę II. Podwyższona angiotensyna II w osoczu może powodować, że homozygoty TT są bardziej podatne na nadciśnienie tętnicze. Wyniki badań pozostają jednak niespójne. Istnieją doniesienia na temat związku między allelem C i nadciśnieniem tętniczym, ale nie poziomem aldosteronu w osoczu. Inne badania wykazały, że allel C CYP11B2 może być markerem genetycznym nadciśnienia z niskim poziomem reniny [116]. Niektóre badania sugerowały, że allel C w locus rs1799998 jest związany z genetyczną predyspozycją do chorób sercowo-naczyniowych, takich jak nadciśnienie tętnicze i zawał mięśnia sercowego [117].

Nie wszystkie badania potwierdzają związek rs1799998 z nadciśnieniem tętniczym, jak metaanaliza przeprowadzona w 2015 roku [118]. Polimorfizmu genu CYP11B2 C344T jest związany z progresją powstawania blaszki miażdżycowej [22]. Udowodniono, że genotyp TT i allel T CYP11B2 są związane z udarem niedokrwiennym i miażdżycą tętnic wewnątrzczaszkowych. Konieczna jest jednak weryfikacja tych wyników na większej grupie pacjentów [119,120].

Najnowsze wytyczne z 2018 Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zalecają rozważenie wykonania badania genetycznego w ośrodkach specjalistycznych, u pacjentów z podejrzeniem obecności rzadkich monogenowych form nadciśnienia tętniczego wtórnego lub u pacjentów z guzem chromochłonnym. Wcześniejsze wytyczne z 2013 roku wskazywały na możliwość wykorzystania w przyszłości związku SNP z ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym jako element skal ryzyka powikłań narządowych, ale aktualnie badania genetyczne nie mają znaczenia w rutynowej opiece nad pacjentami z nadciśnieniem tętniczym. W przyszłości opracowanie spersonalizowanych metod leczenia pacjentów mogłoby wpłynąć na poprawę efektów terapeutycznych. Farmakogenetyka jest ważnym składnikiem spersonalizowanej medycyny, która pojawia się również w wytycznych, jak chociażby w przypadku zalecenia stosowania leków przeciwplatek u pacjentów z ostrą chorobą wieńcową, które uwzględniają występowanie genotypu CYP2C19 [121].

W 2015 roku Amerykańskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego i Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne opublikowało swoje stanowisko na temat leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą wieńcową, w którym wskazuje na rolę polimorfizmów genetycznych, które mogą wpływać na odpowiedź na leczenie hipotensyjne, a także sugeruje, że określenie wariantów genetycznych może być przydatne w przyszłości, aby pomóc w doborze odpowiednich leków przeciwnadciśnieniowych w celu obniżenia zarówno ciśnienia krwi, jak i ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [122].

Medycyna precyzyjna stanowi podstawę koncepcji medycyny spersonalizowanej. Polega na poszukiwaniu podgrup pacjentów z określonymi mechanizmami tej samej choroby, które są zdiagnozowane na poziomie molekularnym i związaną z tym najpewniej podobną odpowiedzią na terapię, pozwalając na wczesną identyfikację pacjentów, którzy nie odpowiedzą na leczenie (*nonresponders*) lub są zagrożeni wystąpieniem powikłań [4].

Poznanie wpływu zmienności genetycznej w układzie renina-angiotensyna-aldosteron na skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego i występowanie niekorzystnych rokowniczo zmian w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego mają szansę w przyszłości przyczynić się do poprawy standardów opieki nad chorymi z nadciśnieniem tętniczym.



## 2. Cele pracy

Podstawowym celem badań była ocena znaczenia wybranych polimorfizmów SNP genów układu renina-angiotensyna-aldosteron u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Wśród szczegółowych celów przeprowadzonych badań należy wymienić:

- porównanie rozkładu genotypów oraz częstości występowania poszczególnych alleli wybranych polimorfizmów układu renina-angiotensyna-aldosteron u chorych z nadciśnieniem tętniczym w zestawieniu w kontrolną grupą osób niechorujących na nadciśnienie tętnicze,
- określenie wpływu zmienności genetycznej w układzie RAA na skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego i występowanie niekorzystnych rokowniczo zmian w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego tj. wyższe ciśnienie tętna i nieprawidłowa zmienność ciśnienia krwi,
- ocena znaczenia wybranych polimorfizmów SNP genów układu RAA w kontekście niekorzystnych zmian sercowo-naczyniowych w badaniach ultrasonograficznych naczyń krwionośnych tj. występowanie zwężeń i pogrubienie kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych oraz zmniejszenie rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od śródbłonna,
- próba określenia najbardziej precyzyjnych kryteriów dotyczących występowania alleli wybranych polimorfizmów układu renina-angiotensyna-aldosteron jako potencjalnych czynników predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego.

### **3. Materiał i metody**

#### **3.1. Badana grupa chorych**

##### **3.1.1. Kryteria wyodrębnienia badanych grup chorych**

Za kryteria kwalifikacji chorych do grupy chorych z nadciśnieniem tętniczym przyjęto: wiek powyżej 18 lat, rozpoznane i leczone farmakologicznie nadciśnienie tętnicze, brak modyfikacji terapii nadciśnienia tętniczego w ostatnich 12 miesiącach, brak informacji o przebytych zawałach mięśnia sercowego, brak udaru mózgu w wywiadzie, brak cech niewydolności krążenia. Do badania nie włączano ponadto chorych z cechami niewydolności nerek, podwyższonymi parametrami zapalnymi, czy hiper- lub hipotyreozą w badaniach laboratoryjnych. Do badanej grupy chorych z nadciśnieniem tętniczym kwalifikowano chorych hospitalizowanych w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu spełniających powyższe kryteria włączenia. Osoby o podobnej charakterystyce antropometrycznej (zbliżony wiek, BMI, podobna charakterystyka kliniczna) niechorujące na nadciśnienie tętnicze, konsultowane ambulatoryjnie lub hospitalizowane w ww. klinice włączono do badania jako grupę kontrolną.

##### **3.1.2. Charakterystyka ogólna i kliniczna badanych grup chorych**

Cała badana grupa osób składała się z 78 pacjentów rasy kaukaskiej (46 mężczyzn, 32 kobiet), ze średnią wieku 70,71 lat. Najmłodszy badany miał 38 lat, a najstarszy 87 lat. W badanej grupie osoby płci męskiej stanowiły 59,0% badanych. Wśród badanych 41,0% osób miało prawidłową masę ciała. BMI (*body mass index*, wskaźnik masy ciała) w przedziale 25-30 kg/m<sup>2</sup> wskazujący na nadwagę charakteryzował 47,4% badanych. BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oznaczający otyłość, cechował 11,5% badanych. Średnia wartość BMI w badanej grupie wyniosła 25,87 kg/m<sup>2</sup>. 38,5% badanych deklarowało czynne palenie tytoniu.

Średnie stężenie glukozy na czczo w badanej grupie wynosiło 130,31 mg/dl. U 14 osób występowała cukrzyca typu 2, a u 29 chorych nieprawidłowa glikemia na czczo. Średnie stężenie cholesterolu całkowitego w badanej grupie chorych wynosiło 207,36 mg/dl, frakcji LDL cholesterolu 120,85 mg/dl, a HDL cholesterolu 47,53 mg/dl. Hipercholesterolemię stwierdzono u 56,4%, a hipertriglicydemię u 65,4% chorych.

Grupę chorych z nadciśnieniem tętniczym stanowiły 52 osoby. Wśród nich diuretyki stosowało 26,9% chorych,  $\beta$ -blokery 42,3%, ACE inhibitory 55,8%, sartany 26,9%, Ca-blokery 34,6%, inne leki hipotensyjne natomiast 5,8%. Grupa chorych bez nadciśnienia tętniczego liczyła 26 osób.

Pomiędzy grupą osób z nadciśnieniem tętniczym a grupą kontrolną nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie podstawowych parametrów antropometrycznych. W zakresie głównych czynników ryzyka chorób układu krążenia istotne statystycznie różnice dotyczyły jedynie stężeń frakcji LDL cholesterolu i HDL cholesterolu we krwi. U osób chorujących na nadciśnienie tętnicze stężenie HDL cholesterolu było znamienne niższe (średnia 45,48 mg/dl) w porównaniu do osób z grupy kontrolnej (średnia 51,61 mg/dl). Stężenie LDL cholesterolu było istotnie statystycznie wyższe w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym (średnia 135,52 mg/dl) w porównaniu do grupy kontrolnej (średnia 113,21 mg/dl).

Pełne charakterystyki badanych grup chorych zostały przedstawione w tabelach 1-3.

### **3.1.3. Kryteria wyodrębnienia podgrup**

W badanej grupie chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym wyodrębniono podgrupy osób na podstawie ocenianych polimorfizmów SNP genów układu renina-angiotensyna-aldosteron. Kryteria wyodrębnienia badanych podgrup przedstawiono w tabeli 4. W pierwszym etapie badanych podzielono na podgrupy w oparciu o genotyp występujący w kolejnych locus uwzględnionych genów układu renina-angiotensyna-aldosteron. W następnych etapach analizy w

grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębniono podgrupy na podstawie obecności danych alleli w kolejnych locus uwzględnionych w analizie genów układu renina-angiotensyna-aldosteron. Z uwagi na licznosc wyodrębnionych podgrup zrezygnowano z dalszych analiz porównawczych według kryterium genotypu w locus rs4762 genu angiotensynogenu (1 chory z genotypem TT) oraz według kryterium występowania allelu C w locus rs4762 genu angiotensynogenu (1 chory, u którego nie występował allel C).

### **3.2. Metodyka badania**

Wśród badanych osób przeprowadzono badanie ankietowe, oznaczono lipidogram, stężenie glukozy we krwi, dokonano analizy wybranych polimorfizmów SNP genów układu renina-angiotensyna-aldosteron, przeprowadzono 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego oraz wykonano badania obrazowe: badanie ultrasonograficzne tętnicy ramiennej z oceną jej rozszerzalności zależnej od śródbłonna i badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych z oceną grubości kompleksu intima media (IMT).

#### **3.2.1. Badanie ankietowe i podstawowe znaczenia laboratoryjne**

U wszystkich badanych przeprowadzono badania ankietowane. W formularzu ankiety znalazły się pytania dotyczące wieku, płci, rasy, palenia tytoniu, wywiadu chorobowego z uwzględnieniem przyjmowanych leków oraz suplementów diety.

Pobrano próbki krwi żyłnej celem oznaczenia parametrów laboratoryjnych. Przed badaniem badani stosowali dietę typową z wyłączeniem potraw wysokotłuszczowych, ponadto w dniu badania byli na czczo. Bezpośrednio przed pobraniem krwi pozostawali w pozycji siedzącej i w odpoczynku. Czas założenia stazy był możliwie krótki, nie przekraczający 3 minut. Poziom glikemii był oznaczany w komercyjnych testach z krwi żyłnej pobieranej na czczo. Wartości prawidłowe mieściły się w granicach 70-99 mg/dl (3,9-5,5 mmol/l). Za kryteria nieprawidłowej

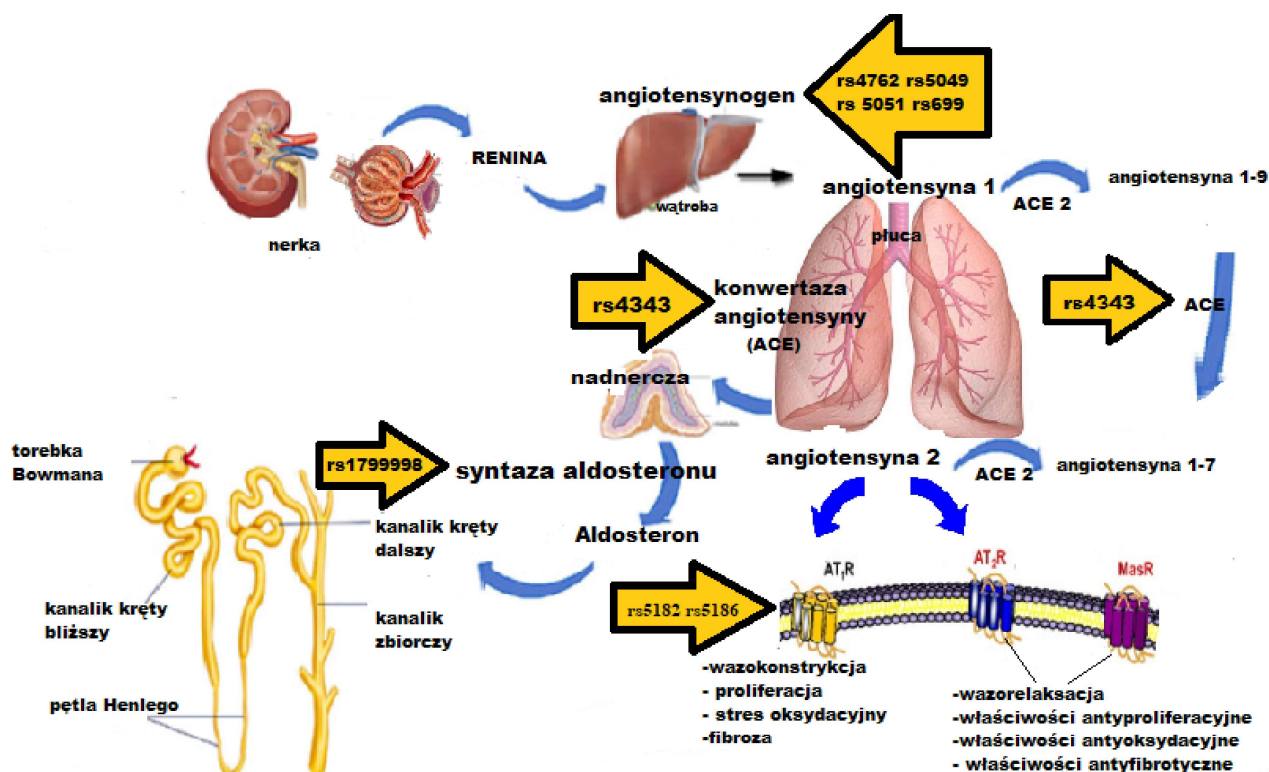
glikemii na czczo uznano stężenie glukozy powyżej 100 mg/dl (5,6 mmol/l), a poniżej 125 mg/dl (6,9 mmol/l). Wartości powyżej 126 mg/dl (>7,0 mmol/l) oznaczały cukrzycę (Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego). Kryterium zaliczenia do grupy z cukrzycą było również przyjmowanie leków hipoglikemizujących.

Podobnie testy komercyjne użyto do oznaczenia lipidogramu. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) z 2016 roku w osoczu krwi pobieranej na czczo za nieprawidłowe uznaje się stężenie cholesterolu całkowitego powyżej  $\geq 190$  mg/dl ( $\geq 5$  mmol/l), stężenie LDL cholesterolu  $\geq 115$  mg/dl ( $\geq 3$  mmol/l), stężenie HDL cholesterolu  $\leq 40$  mg/dl ( $\leq 1$  mmol/l), stężenie nie-HDL cholesterolu  $\geq 145$  mg/dl ( $\geq 3,8$  mmol/l), cholesterolu remnantów  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,8$  mmol/l) oraz stężenie trójglicerydów  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,7$  mmol/l). W przypadku przyjmowania leków hipolipemizujących hipercholesterolemię i/lub hipertriglicerydemię rozpoznawano w oparciu o wywiad niezależnie od obecnych wartości oznaczeń profilu lipidowego.

### **3.2.2. Analiza polimorfizmów SNP układu renina-angiotensyna-aldosteron**

U wszystkich badanych przeprowadzono analizę wybranych polimorfizmów (8 polimorfizmów 4 genów z układu RAAS) pojedynczych nukleotydów (SNP) genu angiotensynogenu (AGT): rs4762 (C3889T), rs5049 (G-217A), rs5051 (G-6A) i rs699 (T4072C); genu enzymu konwertującego angiotensynę (ACE): rs4343 (G2350A); genu receptora angiotensyny typu 1 (AGTR1): rs5182 (C573T) i rs5186 (A1166C); i genu syntetazy aldosteronu (CYP11B2): rs1799998 (C-344T). DNA do oznaczenia polimorfizmów ekstrahowano z krwi obwodowej pobranej na EDTA przy użyciu błon krzemionkowych (zestaw QiAmp Blood, Qiagen, Hilden, Niemcy) zgodnie z zaleceniem producenta. Wszyscy pacjenci zostali genotypowani za pomocą amplifikacji PCR w czasie rzeczywistym przy użyciu testów typowania LightSNiP zaprojektowanych przez TIB MOLBIOL (Niemcy). Reakcję przeprowadzono zgodnie z

zaleceniami producenta i przy użyciu urządzenia Roche LightCycler 480. Charakterystyka wybranych polimorfizmów została przedstawiona w tabeli 5.



### 3.2.3. 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego

U wszystkich badanych przeprowadzono 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM, ambulatory blood pressure monitoring) przy użyciu aparatu Welch Allyn ABPM 6100 (Welch Allyn, Aston Abbots, Buckinghamshire, Wielka Brytania). Dla każdego badanego dobrano indywidualny mankiety, zgodnie z rozmiarem ramienia. Mankiety aparatu umieszczano na ramieniu niedominującym. Pacjenci zostali poproszeni o unieruchomienie kończyny górnej w czasie pomiarów.

Oznaczone parametry obejmowały skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP), rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP) i średnie ciśnienie tętnicze (MBP) podczas 24-godzinnego monitorowania oraz, oddzielnie, podczas monitorowania w trakcie dnia i podczas odpoczynku nocnego. Pomiar

dzienne wykonywano od godziny 6.00 do 22.00 automatycznie co 30 minut. Przez pozostałą część doby, od godziny 22.00 do 6.00, gdy osoby badane udawały się na spoczynek nocny, zgodnie z zaleceniem protokołu badania, ciśnienie tętnicze było mierzone raz na godzinę.

W badaniu ABPM oceniano ponadto niekorzystne wskaźniki sercowo-naczyniowe tj. ciśnienie tętna i zmienność ciśnienia krwi. Ciśnienie tętna (PP) zostało obliczone dla pomiarów z całej doby za pomocą następującego wzoru:  $PP = SBP - DBP$ . Zmienność ciśnienia skurczowego (VSBP) zdefiniowano jako odchylenie standardowe (SD) wszystkich pomiarów skurczowego ciśnienia tętniczego w ciągu 24 godzin, a zmienność ciśnienia rozkurczowego (VDBP) jako SD wszystkich pomiarów rozkurczowego ciśnienia w ciągu 24 godzin.

Za wartości progowe nieprawidłowego ciśnienia tętniczego w badaniu ABPM uznaje się: średnie ciśnienie z całej doby wynoszące  $\geq 130/80$  mm Hg,  $\geq 135/85$  mm Hg dla średniej z okresu aktywności dziennej oraz  $\geq 120/70$  mm Hg dla średniej z okresu spoczynku nocnego. Nadciśnienie tętnicze uznano za wyrównane, gdy jego wartości mieściły się w przyjętych normach według obowiązujących standardów kardiologicznych.

#### **3.2.4. Badanie ultrasonograficzne tętnicy ramiennej z oceną jej rozszerzalności zależnej od śródbłonna (FMD)**

Badania ultrasonograficzne tętnicy ramiennej wykonywano przy pomocy aparatu ALOKA ProSound 6 (Aloka Inc, Tokyo, Japan) według standardowego protokołu do oceny rozszerzalności zależnej od śródbłonna (FMD). Osoby zakwalifikowane do badania przed jego wykonaniem zobowiązane były do pozostawania na czczo, niepalenia papierosów, powstrzymywania się od picia kawy, mocnej herbaty i alkoholu oraz wykonywania intensywnych ćwiczeń fizycznych w ciągu ostatnich 8 godzin. W pomieszczeniu, w którym wykonywano badanie panowała temperatura 21-23 °C, badanym zapewnione odpowiednie warunki do 10-minutowego odpoczynku w ciszy, w pozycji leżącej na wznak.

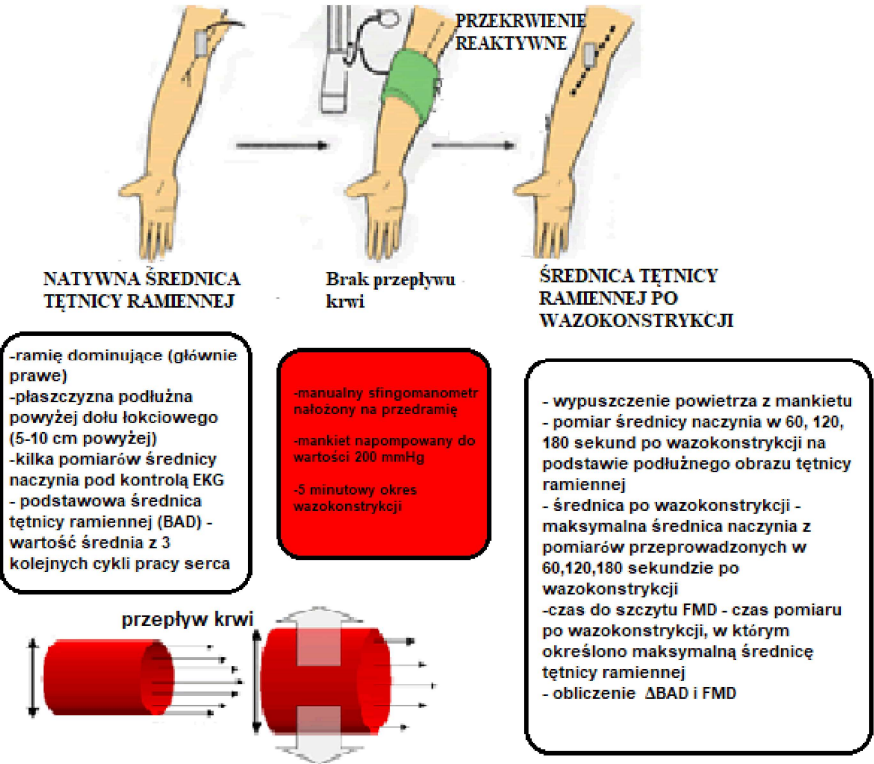
Badania wykonywano na dominującym ramieniu (najczęściej prawym). Głowicę liniową ultrasonografu ustawiano nad tętnicą ramienną w płaszczyźnie podłużnej 5-10 cm powyżej dołu łokciowego. Określono podstawową średnicę tętnicy ramiennej (natywna BAD), a także średnicę po okresie wazokonstrykcji (BAD po wazokonstrykcji). Wykonywano kilka pomiarów średnicy naczynia w maksymalnej relaksacji (pod kontrolą EKG). Podstawową średnicę tętnicy ramiennej oznaczono poprzez wyliczenie średniej średnicy z pomiarów z 3 kolejnych cykli pracy serca. Wazokonstrykcję naczynia uzyskano za pomocą mankietu manualnego sfigmomanometru nałożonego na przedramię i napompowanego do wartości 200 mmHg przez 5 minut. Następnie po spuszczeniu powietrza z mankietu pomiar średnicy tętnicy ramiennej wykonywany był w 60, 120 i 180 sekundzie po wazokonstrykcji. Określano czas, w którym tętnica ramienna uzyskała największą średnicę (szczyt FMD) oraz różnicę średnicy tętnicy ramiennej przed i po zwężeniu naczyń ( $\Delta$ BAD: BAD po wazokonstrykcji - BAD natywna). Rozszerzalność tętnicy ramiennej zależną od śródbłonna opisano za pomocą wzoru:  $FMD (\%) = (BAD \text{ po wazokonstrykcji} - BAD \text{ natywna} / BAD \text{ natywna}) \times 100\%$ .

Powtarzalność FMD oszacowano porównując różnicę między dwoma pomiarami wykonanymi u pacjenta w odstępach 15 minut, biorąc pod uwagę granicę zgodności wynoszącą średnia arytmetyczna  $\pm 2 \times$  odchylenia standardowe. Około 90% wykonanych pomiarów FMD mieściło się w granicach zgodności.



**PRZYGOTOWANIE DO BADANIA FMD:**

- badanie wykonane na czczo, bez palenia papierosów, picia kawy, mocnej herbaty i alkoholu oraz wykonywaniu intensywnych ćwiczeń fizycznych w ciągu ostatnich 8 godzin
- temperatura w pomieszczeniu 21-23° C
- 10 minut odpoczynku w ciszy, w pozycji leżącej na wznak



### 3.2.5. Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych

Badania ultrasonograficzne tętnic szyjnych wykonywano przy pomocy aparatu ALOKA ProSound 6 (Aloka Inc, Tokyo, Japan). Badania przeprowadzano pod kątem obecności zwężeń (istotnych/nieistotnych) i/lub niedrożności tętnic szyjnych. Ponadto oceniano grubość kompleksu *intima - media* (IMT). Badania wykonywano w pozycji leżącej na plecach, gdy głowa pacjenta odchylona była o około 30-45° od badanej tętnicy. Do pomiarów używano głowicy liniowej o częstotliwości 7-10 MHz. Badania rozpoczynano od obrazowania w prezentacji B, w poprzecznej płaszczyźnie identyfikując tętnicę szyjną wspólną (CCA). W płaszczyźnie podłużnej wizualizowano naczynie, stosując optymalną głębokość oraz ustawiając ognisko (pojedyncze) na głębokość ocenianej tętnicy. Pomiar grubości IMT wykonywano 1-2 cm poniżej podziału dla tętnicy szyjnej wewnętrznej (ICA) i tętnicy szyjnej zewnętrznej (ECA), na ścianie tylnej, w obszarze bez blaszki miażdżycowej, z wyraźnie zidentyfikowanym wzorem podwójnej linii. W przypadku, gdy uwidoczniło się blaszkę miażdżycową (grubość powyżej 1,5 mm) oceniano jej morfologię w prezentacji B, a w kolejnym etapie oceniano powierzchnię każdej z blaszek –

analizowano spektrum przepływu krwi na wysokości blaszek miażdżycowych, korzystając z opcji zapisu spektralnego. W obrazowaniu color wykluczano bądź potwierdzano obecność przyspieszenia typowego dla istotnego zwężenia naczynia. W sposób analogiczny przeprowadzono badanie tętnic szyjnych po stronie przeciwnej.

### **3.2.6. Analiza statystyczna**

Analizę statystyczną wykonano przy pomocy „Dell Statistica 13” (Dell Inc., USA). Zmienne ilościowe prezentowano jako średnie arytmetyczne  $\pm$  odchylenia standardowe. Rozkład zmiennych sprawdzano testem W-Shapiro-Wilka. W przypadku zmiennych ilościowych o rozkładzie normalnym do dalszej analizy statystycznej wykorzystano test t dla zmiennych niepowiązanych lub analizę wariancji ANOVA. W przypadku zmiennych o rozkładzie innym niż normalny stosowano dla zmiennych ilościowych niezależnych test U Manna-Whitneya lub nieparametryczny odpowiednik analizy wariancji test ANOVA Kruskala-Wallisa. Różnice istotne statystyczne pomiędzy średnimi arytmetycznymi oznaczono testami post-hoc. Wyniki dla zmiennych jakościowych prezentowano jako procenty. Dla zmiennych jakościowych niezależnych do dalszej analizy statystycznej wykorzystano test chi-kwadrat największej wiarygodności. W celu określenia zależności pomiędzy badanymi zmiennymi przeprowadzono analizę regresji wielokrotnej i logistycznej. Ponadto wykonano oceny dokładności testu w oparciu o analizę krzywych ROC. Poziom istotności statystycznej przyjmowano na poziomie  $p < 0,05$ .

### **3.2.7. Zgoda Komisji Bioetycznej**

Badania zostały przeprowadzone na podstawie zgody Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Pisemną zgodę uzyskano od wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu. Wszystkie dane zebrane od pacjentów zostały zanonimizowane.

## 4. Wyniki

### 4.1. Analiza całej badanej grupy chorych

#### 4.1.1. Wybrane polimorfizmy SNP układu renina-angiotensyna-aldosteron

W badanej grupie analizowano 8 wybranych polimorfizmów SNP (polimorfizmów pojedynczego nukleotydu, ang. *single nucleotide polymorphism*) układu renina-angiotensyna-aldosteron.

W genie kodującym angiotensynogen oznaczono następujące polimorfizmy: rs4762 (C3889T), rs5049 (G217A), rs5051 (G-6A), rs699 (T4072C). W badanej populacji allel C w polimorfizmie rs4762 pojawił się u 98,7% badanych. Najczęstszym genotypem była homozygota CC występująca w 65,8%. W polimorfizmie rs5049 allel G występował aż u 94,9% badanych, a genotyp GG charakteryzował 76,9% badanych. W polimorfizmie rs5051 najczęściej występujący genotyp AG występował u 56,4% badanych, co przełożyło się na występowanie allelu G u 82% i allelu A u 74,3% badanych osób. W badanej populacji genotyp CT w polimorfizmie rs699 cechował 57,7%. Allel T występował z częstością 80,7%, a allel C z częstością 76,9% badanej grupy. Najrzadszym określanym genotypem w badanej populacji była homozygota TT w polimorfizmie genu angiotensynogenu rs4762 (C3889T), występującym u 1,3% osób. U 5,1% przypadków występował genotyp AA w polimorfizmie rs5049. Wybrane polimorfizmy pojedynczych nukleotydów genu angiotensynogenu w badanej grupie osób zestawiono w tabeli 6.

W przypadku genu kodującego konwertazę angiotensyny badano polimorfizm rs4343 (G235A), w którym częściej występujący allel G charakteryzował 82,1% badanej grupy. Genotyp AG występował u 38,5% badanych, a homozygotami GG było 43,6% przypadków.

W genie kodującym receptor dla angiotensyny określono polimorfizmy rs5182 (C573T) i rs5186 (A1166C). W przypadku polimorfizmu rs5182 allel T występował u 82% badanych, a allel C u 70,5%, najczęstszy genotyp CT występował w 52% przypadków. W polimorfizmie rs5186 allel

A występował z częstością 89,7% badanej grupy osób, najbardziej rozpowszechniony był genotyp AA, który cechował aż 76,9% osób.

W przypadku genu syntetazy aldosterony oceniano polimorfizm rs1799998, w którym allel C pojawił się u 89,7% badanych, a allel T u 70,5%. Najczęściej, u 60,2% badanych występował genotyp CT w tym polimorfizmie.

Wybrane polimorfizmy pojedynczych nukleotydów genów konwertazy angiotensyny, receptora typu 1 angiotensyny II i syntetazy aldosteronu w badanej grupie osób zaprezentowano w tabeli 7.

#### **4.1.2. Parametry 24-godzinne ambulatoryjne monitorowania ciśnienia tętniczego**

W badanej grupie w pomiarach z całej doby średnie ciśnienie skurczowe (SBP) wynosiło 124,5 mmHg, a średnie ciśnienie rozkurczowe (DBP) 70,49 mmHg, co przełożyło się na średnie ciśnienie tętnicze z całej doby (MBP) wynoszące 88,49 mmHg. Średnie ciśnienie tętnicze w pomiarach z godzin dziennych wyniosło 92,4 mmHg, a z godzin nocnych 83,17 mmHg. Średnie ciśnienie skurczowe w pomiarach z godzin dziennych wynosiło 127,5 mmHg, a w pomiarach wykonanych podczas odpoczynku nocnego 118,25 mmHg. Zmierzone średnie ciśnienie rozkurczowe wynosiło 74,85 mmHg w pomiarach wykonanych w trakcie dziennej aktywności oraz 65,63 mmHg w godzinach nocnych.

Średnia zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego (VSBP) wynosiła w ciągu doby 14,27 mmHg, a zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego (VDBP) 11,69 mmHg. Średnie ciśnienie tętna (PP) w badanej grupie osób wynosiła 54,01 mmHg.

Wybrane parametry 24-godzinne ambulatoryjne monitorowania ciśnienia tętniczego w badanej grupie osób zaprezentowano w tabeli 8.

### **4.1.3. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych**

W badaniu ultrasonograficznym tętnicy ramiennej średnia natywna średnica tętnicy ramiennej (natywna BAD) w badanej grupie osób wynosiła 4,13 mm, natomiast po wazokonstrykcji 4,53 mm; w efekcie średnia różnica pomiędzy pomiarami natywnej BAD a BAD po wazokonstrykcji wyniosła 0,40 mm. Średnia wartość rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od śródbłonna (FMD) w badanej grupie wyniosła 9,64%.

W badaniu ultrasonograficznym tętnic dogłowych obecność nieistotnego zwężenia tętnicy szyjnej stwierdzono u 12,8% przypadków, istotne zwężenie u 2,6% badanych, niedrożność tętnicy natomiast u 1,3% osób. Uśredniona grubość kompleksu intima-media (IMT) wyniosła 0,72 mm, odpowiednio 0,72 mm dla prawej tętnicy szyjnej i 0,73 mm dla lewej tętnicy szyjnej.

Funkcję śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanej grupie osób zestawiono w tabeli 9.

## **4.2. Analiza porównawcza badanych grup chorych**

### **4.2.1. Analiza porównawcza badanych grup chorych wyodrębnionych na podstawie kryterium rozpoznanego i leczonego farmakologicznie nadciśnienia tętniczego**

#### *4.2.1.1. Wybrane polimorfizmy SNP układu renina-angiotensyna-aldosteron*

W porównaniu grupy chorych na nadciśnienie tętnicze z grupą kontrolną w kontekście wybranych polimorfizmów SNP układu renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano różnice istotne statystycznie w przypadku polimorfizmu rs5182 oraz polimorfizmu rs5186 genu receptora 1 dla angiotensyny II (A1166C).

W grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II znamienne częściej obserwowano homozygoty CC i homozygoty TT, natomiast znamienne rzadziej heterozygoty CT niż w grupie chorych bez nadciśnienia tętniczego.

W locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II chorych z nadciśnieniem tętniczym cechowały w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej znamienne częstsze występowanie allelu C, oraz znamienne rzadsze występowanie homozygotyczności AA.

W przypadku pozostałych polimorfizmów nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami osób wyodrębnionych w oparciu o kryterium rozpoznanego i leczonego farmakologicznie nadciśnienia tętniczego. Pełne dane dotyczące ww. porównania zostały przedstawione w tabelach 10 i 11.

#### *4.2.1.2. Parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego*

U osób z nadciśnieniem tętniczym istotnie statystycznie wyższe niż u osób niechorujących na nadciśnienie tętnicze było średnie skurczowe ciśnienie tętnicze z całej doby oraz średnie skurczowe ciśnienie tętnicze z godzin nocnych. Ta różnica pomiędzy badanymi grupami przełożyła się również na istotną statystycznie różnicę wartości ciśnienia tętna. U chorych z nadciśnieniem tętniczym obserwowano wyższe wartości ciśnienia tętna w badaniu ABPM niż u chorych bez nadciśnienia tętniczego.

W oparciu o dane z 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego odsetek wyrównanego nadciśnienia tętniczego w badanej grupie wyniósł 48,1%. Szczegółowe dane dotyczące 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych grupach osób wyodrębnionych w oparciu o kryterium rozpoznanego i leczonego farmakologicznie nadciśnienia tętniczego zostały przedstawione w tabeli 12.

#### *4.2.1.3. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

W badaniu ultrasonograficznym tętnicy ramiennej z oceną jej rozszerzalności zależnej od śródbłonna (FMD) wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami wyodrębnionymi w oparciu o kryterium nadciśnienia tętniczego. Różnica pomiędzy natywną BAD i BAD po wazokonstrykcji była znamienne niższa w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym w zestawieniu z grupą kontrolną. Wynik ten przełożył się na wartości wskaźnika FMD, znamienne niższe w grupie chorujących na nadciśnienie tętnicze niż w grupie kontrolnej.

W badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych, w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym średnia zarówno uśredniona grubość kompleksu intima media, jak i grubość kompleksu mierzona osobno dla strony prawej i lewej była istotnie statystycznie większa w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym niż w grupie kontrolnej względem niej.

Szczegółowe dane funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych grupach osób różniących się kryterium nadciśnienia tętniczego zamieszczono w tabeli 13.

### **4.3. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym**

#### **4.3.1. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs4762 genu angiotensynogenu**

Na podstawie kryterium występowania allelu T w locus rs4762 genu angiotensynogenu wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębniono 2 podgrupy. Allel T w locus rs4762 genu angiotensynogenu występował u 18 badanych, u 33 chorych nie stwierdzono obecności allelu T w locus rs4762 genu angiotensynogenu.

#### *4.3.1.1. Parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego*

W podgrupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których nie występował allel T w locus rs4762 skurczowe ciśnienie tętnicze i średnie ciśnienie tętnicze w ciągu aktywności dziennej były istotnie statystycznie wyższe niż w podgrupie chorych, którzy byli nosicielami tego allelu. Nie obserwowano różnic istotnych statystycznie w obu podgrupach w zakresie pozostałych badanych parametrów badania ABPM. Szczegółowe dane dotyczące 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs4762 genu angiotensynogenu zamieszczono w tabeli 14.

#### *4.3.1.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

W porównaniu podgrup wyodrębnionych wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym wydzielonych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs4762 genu angiotensynogenu w podgrupie nosicieli tego allelu znamienne rzadziej obserwowano występowanie nieistotnego zwężenie tętnicy szyjnej niż w podgrupie chorych niebędących nosicielem tego allelu. Pomiędzy obydwoma podgrupami nie wykazano znamienych różnic w zakresie funkcji śródbłonna naczyniowego oraz pozostałych badanych zmiennych w badaniu ultrasonograficznym tętnic dogłowych. Szczegółowe dane dotyczące funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs4762 genu angiotensynogenu zamieszczono w tabeli 15.

#### **4.3.2. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5049 genu angiotensynogenu**



W oparciu o kryterium genotypu w locus rs5049 genu angiotensynogenu w badanej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębniono 3 podgrupy. W locus rs5049 genu angiotensynogenu najczęściej występował genotyp homozygotyczny GG, który cechował 41 osób. Genotyp heterozygotyczny AG występował u 9 badanych, a homozygotyczny AA u 2 badanych z nadciśnieniem tętniczym.

#### *4.3.2.1. Parametry 24-godzinne ambulatoryjne monitorowania ciśnienia tętniczego*

W porównaniu podgrup wydzielonych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5049 genu angiotensynogenu znamienna różnica w badaniu ABPM dotyczyła zmienności skurczowego ciśnienia tętniczego. VSBP było istotnie statycznie wyższe w podgrupie homozygot GG w stosunku do heterozygot AG i homozygot AA. W zakresie pozostałych parametrów ABPM nie obserwowano istotnych statycznie różnic pomiędzy podgrupami chorych różniących się genotypem w locus rs5049 genu angiotensynogenu. Szczegółowe wyniki 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5049 genu angiotensynogenu zaprezentowano w tabeli 16.

#### *4.3.2.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych.*

W zestawieniu podgrup wyodrębnionych na podstawie kryterium genotypu w locus rs5049 genu angiotensynogenu nie zaobserwowano istotnych statycznie różnic parametrów funkcji śródbłonna naczyniowego oraz parametrów morfologicznych tętnic dogłowych w badaniu ultrasonograficznym. Szczegółowe dane określające funkcję śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5049 genu angiotensynogenu zamieszczono w tabeli 17.

### **4.3.3. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs5049 genu angiotensynogenu**

Stosując kryterium występowania allelu A w locus rs5049 genu angiotensynogenu wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębniono 2 podgrupy badanych. Allel A w locus rs5049 genu angiotensynogenu występował u 11 chorych, u 41 chorych nie stwierdzono obecności allelu A w locus rs5049 genu angiotensynogenu.

#### *4.3.3.1. Parametry 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego*

W wynikach 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym różniących się obecnością allelu A w locus rs5049 genu angiotensynogenu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę zmienności skurczowego ciśnienia tętniczego. Chorzy nieposiadający allelu A w locus rs5049 genu angiotensynogenu cechowali się znamienne wyższą VSBP niż nosiciele ww. allelu. Pozostałe oceniane parametry ABPM nie różnicowały badanych podgrup. Szczegółowe dane dotyczące 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs5049 genu angiotensynogenu przedstawiono w tabeli 18.

#### *4.3.3.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

Podgrupy wydzielone na podstawie kryterium występowania allelu A w locus rs5049 genu angiotensynogenu nie różniły się statystycznie w zakresie funkcji śródbłonna naczyniowego ocenianej metodą FMD oraz zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych ocenianych ultrasonograficznie. Dane charakteryzujące funkcję śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym

wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs5049 genu angiotensynogenu zamieszczono w tabeli 19.

#### **4.3.4. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu G w locus rs5049 genu angiotensynogenu**

Przyjmując kryterium występowania allelu G w locus rs5049 genu angiotensynogenu wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym wydzielono 2 podgrupy chorych. Allel G w locus rs5049 genu angiotensynogenu występował u 50 badanych. U 2 chorych nie stwierdzono natomiast obecności allelu G w locus rs5051 genu angiotensynogenu.

##### *4.3.4.1. Parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego*

W 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy podgrupą chorych, u których występował allel G w locus rs5049 genu angiotensynogenu a podgrupą chorych, u których ten allel nie występował. Pełne dane w zakresie parametrów 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu G w locus rs5049 genu angiotensynogenu przedstawia tabela 20.

##### *4.3.4.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

Podobnie nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy podgrupami chorych wyodrębnionymi na podstawie kryterium występowania allelu G w locus rs5049 genu angiotensynogenu w aspekcie funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych. Szczegółowe dane dotyczące funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym

wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu G w locus rs5049 genu angiotensynogenu zamieszczono w tabeli 21.

#### **4.3.5. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5051 genu angiotensynogenu**

Chorych z nadciśnieniem tętniczym stosując kryterium genotypu w locus rs5051 genu angiotensynogenu podzielono na 3 podgrupy. W locus rs5051 genu angiotensynogenu najczęściej występowała heterozygotyczność AG, która pojawiła się u 31 osób badanych. Homozygotyczność AA w ww. locus występowała u 8 badanych, a homozygotyczność GG u 13 badanych.

##### *4.3.5.1. Parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego*

W 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego nie występowały istotne statystycznie różnice pomiędzy podgrupami chorych wydzielonych na podstawie kryterium genotypu w locus rs5051 genu angiotensynogenu. Szczegółowe dane oceny parametrów 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5051 genu angiotensynogenu umieszczono w tabeli 22.

##### *4.3.5.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

Podobnie nie obserwowano znamienych różnic w zakresie funkcji śródbłonna oraz zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych w podgrupach chorych wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus 5051 genu angiotensynogenu. Dane dotyczące funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5051 genu angiotensynogenu zaprezentowano w tabeli 23.

#### **4.3.6. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs5051 genu angiotensynogenu**

Przyjęte kryterium występowania allelu A w locus rs5051 genu angiotensynogenu umożliwiło wyodrębnienie wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym kolejnych 2 podgrup badanych. Allel A w locus rs5051 genu angiotensynogenu występował u 39 badanych. U 13 chorych nie stwierdzono obecności allelu A w locus rs5051 genu angiotensynogenu.

##### *4.3.6.1. Parametry 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego*

W 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego nie zaobserwowano występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy podgrupą chorych, u których występował allel A w locus rs5051 genu angiotensynogenu w porównaniu do podgrupy chorych bez tego allelu w locus rs5051 genu angiotensynogenu. Szczegółowe dane 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs5051 genu angiotensynogenu przedstawiono w tabeli 24.

##### *4.3.6.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

W porównaniu podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym różniących się obecnością kryterium występowania allelu A w locus rs5051 genu angiotensynogenu nie zaobserwowano również znamienych różnic w aspekcie funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych. Pełne dane dotyczące funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs5051 genu angiotensynogenu zamieszczono w tabeli 25.

#### **4.3.7. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu G w locus rs5051 genu angiotensynogenu**

Na podstawie kryterium występowania allelu G w locus rs5051 genu angiotensynogenu badanych chorych z nadciśnieniem tętniczym podzielono na 2 podgrupy. Allel G w locus rs5051 genu angiotensynogenu występował u 44 badanych. U 8 chorych nie stwierdzono obecności allelu G w locus rs5051 genu angiotensynogenu.

##### *4.3.7.1. Parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego*

W podgrupach pacjentów różniących się obecnością allelu G w locus 5051 genu angiotensynogenu stwierdzono istotne różnice statystycznie dotyczące średniego ciśnienia tętniczego z pomiarów z całej doby oraz skurczowego ciśnienia tętniczego i średniego ciśnienia tętniczego z godzin dziennych. W podgrupie nosicieli allelu G w locus 5051 genu angiotensynogenu MBP z całej doby, SBP z godzin dziennych i MBP z godzin dziennych były znamienne wyższe niż w podgrupie osób bez allelu G w locus 5051 genu angiotensynogenu.

Ponadto badane podgrupy różniły się częstością dobrej kontroli nadciśnienia tętniczego. W podgrupie chorych, u których występował allel G w locus 5051 genu angiotensynogenu odsetek wyrównanego nadciśnienia tętniczego był istotnie statystycznie niższy niż w podgrupie chorych niebędących nosicielami allelu G w locus 5051 genu angiotensynogenu. Szczegółowe wyniki 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu G w locus rs5051 genu angiotensynogenu przedstawiono w tabeli 26.

##### *4.3.7.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

W zakresie zmian ultrasonograficznych w tętnicach szyjnych wykazano większą grubość kompleksu intima media po stronie prawej (rIMT) u nosicieli allelu G w locus rs5051 genu angiotensynogenu w zestawieniu z chorymi bez allelu G w ww. locus. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi podgrupami dotyczących pozostałych zmian ultrasonograficznych tętnic dogłowych, a także funkcji śródbłonka. Pełne dane oceny funkcji śródbłonka naczyniowego oraz zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu G w locus rs5051 genu angiotensynogenu przedstawiono w tabeli 27.

#### **4.3.8. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs699 genu angiotensynogenu**

Na podstawie kryterium genotypu w locus rs699 genu angiotensynogenu wśród grupy osób chorujących na nadciśnienie tętnicze wyodrębniono 3 podgrupy chorych. W locus rs699 genu angiotensynogenu wśród badanych najczęściej występowała heterozygotyczność CT, która pojawiła się u 28 badanych osób. Homozygotyczność CC występowała u 10 badanych, a homozygotyczność TT u 14 badanych.

##### *4.3.8.1. Parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego*

W 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego stwierdzono istotną statystycznie różnicę średnich wartości skurczowego ciśnienia tętnicze mierzonego w trakcie całej doby pomiędzy wydzielonymi podgrupami badanych. Homozygoty CC charakteryzowały się znamienne niższymi wartościami SBP z całej doby w porównaniu do heterozygot CT i homozygot TT. Pozostałe parametry badania ABPM nie różnicowały wyodrębnionych podgrup. Szczegółowe parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych

podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs699 genu angiotensynogenu zaprezentowano w tabeli 28.

#### *4.3.8.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

W ultrasonograficznej ocenie funkcji śródbłonna odnotowano istotną statystycznie różnicę FMD pomiędzy podgrupami chorych wyodrębnionych w oparciu o genotyp w locus rs699 genu angiotensynogenu. U homozygot CC stwierdzono znamienne większe wartości FMD niż u heterozygot CT i homozygot TT.

Ponadto w badaniu ultrasonograficznym tętnic dogłowych, grubość kompleksu intima-media po stronie prawej była znamienne mniejsza u homozygot CC w locus rs699 genu angiotensynogenu w stosunku do heterozygot CT i homozygot TT w ww. locus.

W zakresie pozostałych badanych parametrów nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie. Pełne wyniki oceny funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs699 genu angiotensynogenu przedstawiono w tabeli 29.

#### **4.3.9. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs699 genu angiotensynogenu**

Według kryterium występowania allelu C w locus rs699 genu angiotensynogenu badaną grupę osób chorujących na nadciśnienie tętnicze podzielono na 2 podgrupy. Allel C w locus rs699 genu angiotensynogenu występował u 38 badanych. U 14 chorych nie stwierdzono obecności allelu C w locus rs699 genu angiotensynogenu.

#### *4.3.9.1. Parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego*



Wyodrębnione w oparciu kryterium występowania allelu C w locus rs699 genu angiotensynogenu podgrupy chorych nie różniły się istotnie statystycznie parametrami 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego. Szczegółowe dane dotyczące parametrów 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs699 genu angiotensynogenu przedstawia tabela 30.

#### *4.3.9.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

Podgrupa chorych wyodrębniona na podstawie kryterium występowania allelu C w locus rs699 genu angiotensynogenu nie różniła się statystycznie w zakresie funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych w stosunku do wyodrębnionej podgrupy chorych bez tego allelu. Pełne wyniki oceny funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs699 genu angiotensynogenu zaprezentowano w tabeli 31.

#### **4.3.10. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs699 genu angiotensynogenu.**

Przy pomocy kryterium występowania allelu T w locus rs699 genu angiotensynogenu chorych z nadciśnieniem tętniczym podzielono na kolejne 2 podgrupy chorych. Obecność allelu T w locus rs699 genu angiotensynogenu cechowała 42 badanych. U 10 chorych nie stwierdzono obecności allelu G w locus rs699 genu angiotensynogenu.

##### *4.3.10.1. Parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego*

Porównując podgrupy wydzielone przy pomocy kryterium występowania allelu T w locus rs699 genu angiotensynogenu, stwierdzono że w 24-godzinnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego u nosicieli allelu T skurczowe ciśnienie tętnicze z całej doby oraz w godzin aktywności dziennej było znamienne wyższe niż u osób nieposiadających allelu T. Przełożyło się to również na istotną statystycznie różnicę wartości ciśnienia tętna, które w podgrupie nosicieli allelu T było znamienne wyższe niż u chorych nieposiadających allelu T w locus rs699 genu angiotensynogenu. W przypadku pozostałych parametrów ABPM nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi podgrupami. Pełne wyniki 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs699 genu angiotensynogenu zostały przedstawione w tabeli 32.

#### *4.3.10.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

Analiza porównawcza podgrup wydzielonych za pomocą kryterium występowania allelu T w locus rs699 genu angiotensynogenu wykazała, że nosiciele tego allelu charakteryzuje mniejsza wartość FMD oraz większa uśredniona grubość kompleksu intima-media, a także grubość kompleksu IMT po stronie prawej w stosunku do podgrupy bez tego allelu. W zakresie pozostałych badanych parametrów ultrasonograficznych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wyodrębnionymi podgrupami. Dane określające funkcję śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs699 genu angiotensynogenu przedstawiono w tabeli 33.

#### **4.3.11. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny**

Na podstawie kryterium genotypu w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny dokonano wyodrębnienia 3 podgrup chorych na nadciśnienie tętnicze. Najliczniej reprezentowany genotyp stanowiła homozygotyczność GG, która pojawiła się u 22 badanych. Homozygotyczność AA występowała u 9 osób, a heterozygotyczność AG u 21 osób.

##### *4.3.11.1. Parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego*

Porównując podgrupy różniące się genotypem w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny, w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego obserwowano istotne statystycznie różnice wartości średniego ciśnienia tętniczego z godzin aktywności dziennej. MBP mierzone podczas godzin dziennych było znamienne wyższe u homozygot AA niż u heterozygot AG i homozygot GG. W pozostałych parametrach ABPM nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi podgrupami chorych. Szczegółowe dane dotyczące 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny zostały przedstawione w tabeli 34.

##### *4.3.11.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

Podgrupy chorych na nadciśnienie tętnicze wydzielone w oparciu o kryterium genotypu w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny nie różniły się natomiast statystycznie w zakresie funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych. Zestawienie parametrów funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych w

badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny umieszczono w tabeli 35.

#### **4.3.12. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny**

Na podstawie kryterium występowania allelu A w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny przeprowadzono wśród osób chorujących na nadciśnienie tętnicze selekcję 2 podgrup. Występowanie allelu A w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny stwierdzono u 30 badanych. U 22 chorych nie stwierdzono obecności allelu A w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny.

##### *4.3.12.1. Parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego*

W 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego nie wykazano istnienia różnic istotnych statystycznie pomiędzy podgrupą chorych, u których stwierdzono występowanie allelu A w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny a podgrupą, w której allel A w tym locus nie występował. Szczegółowe dane dotyczące wyników 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny przedstawiono w tabeli 36.

##### *4.3.12.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

Również w badaniach ultrasonograficznych tętnicy ramiennej i tętnic dołowych nie wykazano znamiennych różnic pomiędzy podgrupami chorych różniących się obecnością allelu A w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny. Wyniki oceny funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem

tętnicznym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny zamieszczono w tabeli 37.

#### **4.3.13. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętnicznym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu G w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny.**

Przy pomocy kryterium występowania allelu G w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny chorych z nadciśnieniem tętniczym podzielono na 2 podgrupy. Allel G w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny wystąpił u 43 badanych. U 9 chorych nie wykazano obecności allelu G w locus rs4343.

##### *4.3.13.1. Parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego*

W 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego zaobserwowano różnice istotną statystycznie w wartościach skurczowe ciśnienia tętniczego, rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz średniego ciśnienia tętniczego w pomiarach z godzin dziennej aktywności pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie obecności allelu G w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny. U nosicieli allelu G SBP, DBP i MBP z godzin dziennych były znacząco niższe w zestawieniu z chorymi nieposiadającymi allelu G w omawianym locus. Pełne wyniki 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu G w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny przedstawia tabela 38.

##### *4.3.13.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

Podgrupy chorych wydzielone na podstawie kryterium występowania allelu G w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny statystycznie nie różniły się natomiast w aspekcie

ocenianych parametrów funkcji śródbłonka naczyniowego i zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych. Pełne wyniki analizy funkcji śródbłonka naczyniowego oraz zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu G w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny przedstawia tabela 39.

#### **4.3.14. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II**

Chorych na nadciśnienie tętnicze podzielono przy pomocy kryterium genotypu w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II na 3 kolejne podgrupy. W locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II najczęściej występował genotyp heterozygotyczny CT, który wykazano u 26 badanych. Homozygotyczność CC dotyczyła 13 badanych, również 13 chorych charakteryzowała homozygotyczność TT.

##### *4.3.14.1. Parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego*

Wśród badanych parametrów 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego istotne statystycznie różnice pomiędzy podgrupami wydzielonymi przy pomocy kryterium genotypu w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II dotyczyły skurczowego ciśnienia tętniczego i średniego ciśnienia tętniczego w pomiarach z całej doby, rozkurczowego ciśnienia tętniczego w godzinach dziennej aktywności oraz ciśnienia tętna. Homozygoty CC cechowały się znamienne wyższymi wartościami SBP i MBP z całej doby oraz wyższymi wartościami PP w stosunku do heterozygot CT i homozygot TT. Ponadto heterozygoty CT charakteryzowały się wyższymi wartościami DBP w pomiarach podczas godzin dziennych niż homozygoty TT.

Poza tym istotna statystycznie różnica dotyczyła również skuteczności wyrównania nadciśnienia tętniczego. Odsetek wyrównanego nadciśnienia tętniczego był zmiennie niż w podgrupie homozygot CC aniżeli w podgrupach heterozygot CT i homozygot TT.

Pozostałe parametry ABPM nie różnicują porównywanych podgrup. Kompletnie wyniki 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II zostały przedstawione w tabeli 40.

#### *4.3.14.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

W ocenie funkcji śródbłonna naczyniowego, w porównaniu podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II, wykazano że różnica pomiędzy średnicą natywną tętnicy ramiennej i po wazokonstrykcji była zmiennie mniejsza u homozygot CC niż u heterozygot CT, a wartość FMD była zmiennie mniejsza u homozygot CC niż u heterozygot CT i homozygot TT.

Kolejna istotna statystycznie różnica pomiędzy porównywanymi podgrupami dotyczyła grubości kompleksu IMT w badaniu ultrasonografii tętnic dogłowych. Wykazano, że homozygoty CC cechują się zmiennie większą uśrednioną grubością kompleksu intima-media, a także grubością kompleksu intima-media mierzoną po stronie prawej w zestawieniu z heterozygotami CT i homozygotami TT.

W aspekcie pozostałych parametrów badań ultrasonograficznych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Dane związane z funkcją śródbłonna naczyniowego oraz zmianami morfologicznymi w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II zostały zestawione w tabeli 41.

#### **4.3.15. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II**

Stosując kryterium występowania allelu C w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II wśród osób chorujących na nadciśnienie tętnicze wyodrębniono dalsze 2 podgrupy. Występowanie allelu C w locus rs5182 genu receptora typu 1 dla angiotensyny II stwierdzono u 39 badanych. U 13 chorych nie wykazano obecności allelu C w locus rs5182 genu receptora typu 1 dla angiotensyny II.

##### *4.3.15.1. Parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego*

W 24-godzinnym badaniu ABPM porównując podgrupy różniące się obecnością allelu C w locus rs5182 genu receptora typu 1 dla angiotensyny II, wykazano że u nosicieli allelu C znamienne wyższe niż u osób nieposiadających allelu C były rozkurczowe ciśnienie tętnicze i średnie ciśnienie tętnicze w pomiarach z godzin dziennej aktywności. W przypadku pozostałych parametrów 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego nie obserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi podgrupami chorych. Szczegółowe dane w zakresie 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II zostały zestawione w tabeli 42.

##### *4.3.15.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

W porównaniu podgrup chorych wydzielonych na podstawie kryterium występowania allelu C w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie parametrów funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zmian



morfologicznych w tętnicach dogłowych. Pełne wyniki oceny funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II zaprezentowano w tabeli 43.

#### **4.3.16. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II**

Przy pomocy kryterium występowania allelu T w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębniono następane 2 podgrupy badanych. Występowanie allelu T w locus rs5182 genu receptora typu 1 dla angiotensyny II charakteryzowało 39 badanych. U 13 chorych nie stwierdzono obecności allelu T w locus rs5182 ocenianego genu.

##### *4.3.16.1. Parametry 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego*

W 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego wykazano istnienie znamienych różnic pomiędzy podgrupami chorych wydzielonymi na podstawie kryterium występowania allelu T w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II w aspekcie skurczowego ciśnienia tętniczego i średniego ciśnienia tętniczego z pomiarów całodobowych, a także ciśnienia tętna. SBP z całej doby, MBP z całej doby i PP były znamienne wyższe u chorych nieposiadających allelu T w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II niż u nosicieli tego allelu.

Ponadto w podgrupie pacjentów z allelem T w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II stwierdzono istotnie statystycznie większy odsetek skuteczności wyrównania nadciśnienia tętniczego niż w grupie nieposiadającej tego allelu. W przypadku pozostałych parametrów ABPM nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi podgrupami.

Szczegółowe dane dotyczące wybranych parametrów 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II przedstawiono w tabeli 44.

#### *4.3.16.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

Porównując podgrupy chorych różniące się obecnością allelu T w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II wykazano znamienne różnice dotyczące zarówno funkcji śródbłonna, jak i zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych.  $\Delta$ BAD i FMD były znamienne większe u nosicieli allelu T w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II w zestawieniu do podgrupy bez tego allelu. Natomiast uśredniona grubość kompleksu intima-media i grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej były istotnie mniejsze u nosicieli allelu T niż u chorych nieposiadających tego allelu w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II. W przypadku pozostałych parametrów ultrasonograficznych nie obserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy tymi podgrupami. Dane związane z funkcją śródbłonna naczyniowego oraz zmianami morfologicznymi w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II zostały zaprezentowane w tabeli 45.

#### **4.3.17. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II.**

W oparciu o kryterium genotypu w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II w grupie osób z chorobą nadciśnieniową wyodrębniono 3 podgrupy. Najczęstszy genotyp w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II stanowiła homozygotyczność AA, która pojawiła się

u 36 osób badanych. Homozygotyczność CC występowała u 7 badanych, a heterozygota AC u kolejnych 9 osób.

#### *4.3.17.1. Parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego*

W 24-godzinnym badaniu ABPM pomiędzy podgrupami chorych wydzielonymi na podstawie kryterium genotypu w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II stwierdzono istnienie znamienych różnic dotyczących skurczowego ciśnienia tętniczego i średniego ciśnienia tętniczego w pomiarach z całej doby oraz ciśnienia tętna. SBP z całej doby i PP były znamienne niższe w podgrupie homozygot AA niż w podgrupach heterozygot AC i homozygot CC. MBP z całej doby było natomiast istotnie statystycznie niższe jedynie w podgrupie homozygot AA w zestawieniu z homozygotami CC.

Oprócz tego znamienna statystycznie różnica dotyczyła skuteczności wyrównania nadciśnienia tętniczego. Homozygoty AA w zestawieniu z heterozygotami AC i homozygotami CC charakteryzowały się znamienne wyższym odsetkiem wyrównania nadciśnienia tętniczego. W pozostałych parametrach ABPM nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy podgrupami w tym porównaniu. Pełne dane 24-godzinnego badania ABPM w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II zostały zamieszczone w tabeli 46.

#### *4.3.17.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

Również w badaniach ultrasonograficznych stwierdzono istnienie znamienych różnic pomiędzy podgrupami wydzielonymi przy pomocy kryterium genotypu w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II. Obserwowano istotnie statystycznie większe wartości  $\Delta$ BAD i FMD, a także istotnie statystycznie mniejsze grubości kompleksu intima-media (zarówno uśrednione, jak i mierzone osobno dla strony prawej i lewej) w podgrupie homozygot AA niż w

podgrupach heterozygot AC i homozygot CC. Homozygoty CC cechowały się natomiast istotnie częstszym występowaniem nieistotnych zwężeń w tętnicach szyjnych w porównaniu do heterozygot AC i homozygot AA. W przypadku pozostałych parametrów ultrasonograficznych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy podgrupami. Pełne dane dotyczące funkcji śródbłónka naczyniowego oraz zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II zostały zaprezentowane w tabeli 47.

#### **4.3.18. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny I**

Kryterium występowania allelu A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny I zostało zastosowane do wyodrębnienia wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym kolejnych 2 podgrup. Allel A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II wystąpił u 45 badanych. U 7 chorych nie stwierdzono zaś występowania allelu A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II.

##### *4.3.18.1. Parametry 24-godzinne ambulatoryjne monitorowania ciśnienia tętniczego*

W 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego wykazano istnienie licznych znamienych różnic pomiędzy podgrupami wydzielonymi na podstawie kryterium występowania allelu A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny I. U nosicieli allelu A obserwowano istotnie statystycznie niższe wartości SBP i MBP z całej doby, SBP z godzin dziennej aktywności, SBP z godzin spoczynku nocnego, a także PP w stosunku do chorych z podgrupy bez allelu A w badanym locus. Jednocześnie podgrupę osób, u których występował allel A w locus

rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny I charakteryzowała wyższa VSBP niż podgrupę osób nieposiadających allelu A.

Skuteczność wyrównania nadciśnienia tętniczego także różnicowała badane podgrupy. U nosicieli allelu A w ocenianym locus wykazano znamienne wyższy odsetek chorych z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym niż u chorych pozbawionych allelu A. W przypadku pozostałych parametrów ABPM nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy podgrupami. Szczegółowe wyniki 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II zostały przedstawione w tabeli 48.

#### *4.3.18.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

Porównanie podgrup różniących się występowaniem allelu A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny I dostarczyło również znamienych różnic w zakresie ocenianych parametrów badań ultrasonograficznych tętnicy ramiennej i tętnic dogłowych. U nosicieli allelu A w porównaniu do chorych bez allelu A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny I obserwowano istotnie statystycznie większą FMD, mniejszą częstość występowania nieistotnych zwężeń w tętnicach szyjnych, mniejszą uśrednioną grubość kompleksu intima-media oraz mniejszą grubość kompleksu intima-media mierzoną po stronie prawej. W przypadku pozostałych parametrów ultrasonograficznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy podgrupami. Szczegółowe dane związane z oceną funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II zostały zaprezentowane w tabeli 49.

#### **4.3.19. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny I**

Wykorzystując kryterium występowania allelu C w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny I osoby chorujące na nadciśnienie tętnicze podzielono na 2 podgrupy. Występowanie allelu C w locus rs5186 genu receptora 1 angiotensyny II charakteryzowało 36 badanych. U 16 badanych nie wykazano obecności allelu C w locus rs5186 tego genu.

##### *4.3.19.1. Parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego*

Porównując wyniki 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego pomiędzy podgrupami chorych różniących się występowaniem allelu C w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny I udokumentowano istnienie znamiennych różnic odnoszących się do skurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarach z całej doby, z godzin dziennej aktywności i godzin odpoczynku nocnego, średniego ciśnienia tętniczego z pomiarów całodobowych oraz ciśnienia tętna. SBP i MBP z całej doby, SBP z godzin dziennych, SBP z godzin dziennych i PP w podgrupie nosicieli allelu C były istotnie statystycznie wyższe niż w podgrupie osób bez allelu C w badanym locus.

W omawianym porównaniu stwierdzono równocześnie istotność statystyczną dotyczącą skuteczności wyrównania nadciśnienia tętniczego. Osoby posiadające allel C w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny I znamienne rzadziej charakteryzowały się wyrównaniem nadciśnienia tętniczego niż osoby z podgrupy bez tego allelu. Pozostałe parametry ABPM nie różnicowały badanych podgrup. Pełne dane 24-godzinnej ambulatoryjnej oceny ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II przedstawiono w tabeli 50.

#### *4.3.19.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

Analiza porównawcza wykazała istnienie różnic parametrów oceny funkcji śródbłonna i zmian morfologicznych w tętnicach dogłównych pomiędzy podgrupami wydzielonymi na podstawie kryterium obecności allelu C w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II. Podgrupa osób, u których wystąpił allel C w zestawieniu z podgrupą chorych bez allelu C w omawianym locus cechowała się znamienne mniejszymi wartościami  $\Delta$ BAD i FMD, oraz większymi grubościami rIMT, lIMT oraz uśrednionego IMT. W przypadku pozostałych parametrów ultrasonografii tętnicy ramiennej i tętnic szyjnych nie wykazano istnienia istotnych statystycznie różnic pomiędzy podgrupami. Szczegółowe wyniki badań ultrasonograficznych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II umieszczono w tabeli 51.

#### **4.3.20. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu**

W oparciu o kryterium genotypu w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu grupę osób chorujących na nadciśnienie tętnicze podzielono na 3 podgrupy. W locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu najczęstszy genotyp stanowiła heterozygota CT, pojawił się on u 32 osób badanych. Homozygotyczność CC dotyczyła 13 badanych, a homozygota TT kolejnych 7 osób.

#### *4.3.20.1. Parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego*

Spśród parametrów 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi podgrupami wydzielonymi na podstawie

kryterium genotypu w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu dotyczyły skurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarach zarówno całodobowych, jak i osobno z godzin dziennych i nocnych, a także ciśnienia tętna. Wyższe SBP z całej doby, z godzin dziennym i z godzin nocnych oraz wyższe PP były charakterystyczne dla podgrupy homozygot CC i heterozygot CT w porównaniu do homozygot TT. W przypadku pozostałych parametrów monitorowania ABPM nie odnotowano istnienia istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi podgrupami. Szczegółowe wyniki badania ABPM w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu zaprezentowano w tabeli 52.

#### *4.3.20.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

Badane podgrupy chorych różniące się genotypem w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu znamienne różniły się również wybranymi parametrami ultrasonograficznymi. W podgrupach homozygot CC i heterozygot CT w porównaniu do podgrupy homozygot TT istotnie statystycznie mniejsze były  $\Delta$ BAD i FMD, natomiast znamienne większa grubość kompleksu intima-media zarówno uśredniona, jak i mierzona osobno po str. prawej i lewej. Pozostałe parametry badań ultrasonograficznych nie różnicowały badanych podgrup. Pełne dane ultrasonograficzne dla badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu zostały przedstawione w tabeli 53.

#### **4.3.21. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu**



Przy pomocy kryterium występowania allelu C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu chorych z nadciśnieniem tętniczym podzielono na 2 kolejne podgrupy. Allel C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu stwierdzono u 45 badanych. Natomiast u pozostałych 7 chorych nie obserwowano obecności allelu C w locus rs1799998.

#### *4.3.21.1. Parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego*

W 24-godzinnym badaniu ABPM podgrupy chorych wydzielone w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu znamienne różnicowały wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarach całodobowych, z godzin dziennej aktywności i nocnego spoczynku, a także wartości ciśnienia tętna. SBP z całej doby, z godzin dziennych i z godzin nocnych oraz PP były istotnie statystycznie wyższe u nosicieli allelu C niż u chorych nieposiadających allelu C w badanym locus genu. W przypadku pozostałych parametrów ABPM nie udokumentowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy podgrupami. Wyniki 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu przedstawiono w tabeli 54.

#### *4.3.21.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

Istotne statystycznie różnice między badanymi podgrupami chorych podzielonych według kryterium obecności allelu C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu stwierdzono również w zakresie badanych parametrów ultrasonografii tętnicy ramiennej i tętnic dogłowych. Obecność allelu C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu przełożyła się w badanej podgrupie nosicieli tego allelu na znamienne mniejsze wartości  $\Delta$ BAD i FMD oraz większe grubości kompleksu IMT (zarówno uśrednione, jak i mierzone osobno po str. prawej i lewej) w zestawieniu z podgrupą chorych nieposiadających tego allelu. W przypadku pozostałych parametrów ultrasonograficznych

nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wydzielonymi podgrupami. Szczegółowe dane ultrasonografii t. ramiennej i tt. szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu zamieszczono w tabeli 55.

#### **4.3.22. Analiza porównawcza badanych podgrup chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu**

Ostatnie 2 podgrupy wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym wydzielono na podstawie kryterium występowania allelu T w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu. Obecność allelu T w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu cechowała 39 badanych, natomiast u 13 chorych nie stwierdzono obecności allelu T w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu.

##### *4.3.22.1. Parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego*

Spośród parametrów 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego jedynie skurczowe ciśnienie tętnicze z pomiarów podczas spoczynku nocnego różnicowało podgrupy wyodrębnione na podstawie kryterium obecności allelu T w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu. U nosicieli allelu T obserwowano bowiem istotnie statystycznie niższe SBP w godzinach nocnych w porównaniu do podgrupy chorych nieposiadających allelu T w badanym locus. W przypadku pozostałych parametrów badania ABPM nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy podgrupami chorych. Pełne dane badania ABPM w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu zostały przedstawione w tabeli 56.

##### *4.3.22.2. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych*

Podgrupy chorych na nadciśnienie tętnicze wyodrębnione przy pomocy kryterium występowania allelu T w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu statystycznie nie różniły się natomiast w zakresie funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zmian morfologicznych w tętnicach dogłowych. Zestawienie parametrów funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zmian morfologicznych w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu umieszczono w tabeli 57.

#### **4.4. Analiza regresji**

W analizie regresji wielokrotnej krokowej wstecznej wykazano niezależne czynniki powiązane z występowaniem uznanych niekorzystnych wskaźników związanych z ryzykiem sercowo-naczyniowym w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego oraz badaniach obrazowych. W analizie regresji logistycznej określono niezależne czynniki powiązane z wyrównaniem nadciśnienia tętniczego w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego.

Wśród zmiennych analizowanych jako potencjalne niezależne czynniki powiązane z występowaniem uznanych niekorzystnych wskaźników związanych z ryzykiem sercowo-naczyniowym każdorazowo występowały: parametry antropometryczne (wiek, BMI, płeć), oznaczenia laboratoryjne (profil lipidowy, glukoza), czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (cukrzyca typu 2, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, palenie tytoniu), stosowanie leków hipotensyjnych (diuretyki, beta-blokery, ACE inhibitory, sartany, Ca-blokery, inne leki hipotensyjne) oraz występowanie danych alleli w kolejnych wybranych polimorfizmach SNP układu renina-angiotensyna-aldosteron.

#### *4.4.1. Niezależne czynniki powiązane z wyższymi średnimi ciśnieniami krwi w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego*

W analizie regresji wielokrotnej krokowej wstecznej dla średniego ciśnienia tętniczego z całej doby jako zmiennej zależnej uzyskano następujący istotny statystycznie model: MBP z całej doby = - 0,445 HDL cholesterol - 11,457 allel A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II - 5,581  $\beta$ -blokery. Na podstawie otrzymanego modelu wykazano, że wyższe stężenia HDL cholesterolu we krwi, występowanie allelu A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II oraz stosowanie  $\beta$ -blokerów u chorych z nadciśnieniem tętniczym stanowią niezależne czynniki protekcji przed wyższymi wartościami MBP z całej doby. Szczegółowe dane estymacji modelu regresji dla MBP z całej doby zostały przedstawione w tabeli 58A.

W analogicznie przeprowadzonej analizie regresji dla średniego ciśnienia tętniczego z godzin dziennych jako zmienna zależnej utworzono kolejny znamieny model: MBP z godzin dziennych = - 9,534 allel T w locus rs4762 genu angiotensynogenu - 16,339 diuretyki + 12,622 allel G w locus rs5051 genu angiotensynogenu. Wykazano zatem, że w analizowanej grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym występowanie allelu T w locus rs4762 genu angiotensynogenu oraz stosowanie diuretyków stanowią niezależne czynniki protekcji przed wyższymi wartościami MBP z godzin dziennych, natomiast występowanie allelu G w locus rs5051 genu angiotensynogenu stanowi niezależny czynnik ryzyka wyższych wartości MBP z godzin dziennych. Wyniki estymacji modelu regresji dla MBP z godzin dziennych zestawiono w tabeli 58B.

#### *4.4.2. Niezależne czynniki powiązane z wyższymi skurczowymi ciśnieniami krwi w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego*

W analizie regresji wielokrotnej, również krokowej wstecznej dla skurczowego ciśnienia tętniczego z całej doby jako zmiennej zależnej uzyskano kolejny istotny statystycznie model: SBP z całej doby = - 1,208 HDL cholesterol - 8,228 Ca-blokery - 11,755 allel A w locus rs5186 genu

receptora typu 1 angiotensyny II. W oparciu o powyższy model wykazano, że wyższe stężenia HDL cholesterolu we krwi, stosowanie Ca-blokerów i występowanie allelu A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II u osób z chorobą nadciśnieniową są niezależnymi czynnikami chroniącymi przed wyższymi wartościami SBP z całej doby. Pełne parametry estymacji modelu regresji dla SBP z całej doby zostały przedstawione w tabeli 59A.

Tą samą metodą analizy regresji dla skurczowego ciśnienia tętniczego z godzin dziennej aktywności jako zmiennej zależnej zbudowano także istotny statystycznie model: SBP z godzin dziennych = - 23,231 allel T w locus rs4762 genu angiotensynogenu - 49,036 ACE inhibitory + 19,627 płeć męska + 0,138 cholesterol całkowity. Na jego podstawie wykazano, że w badanej grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym występowanie allelu T w locus rs4762 genu angiotensynogenu i stosowanie ACE inhibitorów są niezależnymi czynnikami protekcji przed wyższymi wartościami SBP z godzin dziennych, natomiast płeć męska i wyższe stężenie cholesterolu całkowitego we krwi niezależnymi czynnikami ryzyka wyższych wartości SBP z godzin dziennych. Szczegółowe wyniki estymacji modelu w analizie regresji zaprezentowano w tabeli 59B.

Również metodą analizy regresji wielokrotnej krokowej wstecznej dla skurczowego ciśnienia tętniczego z godzin nocnych jako zmiennej zależnej utworzono jeszcze inny znamieny model: SBP z godzin nocnych = 29,656 allel C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu + 0,103 cholesterol całkowity + 10,153 cukrzyca typu 2. Za pomocą otrzymanego modelu wykazano, że w analizowanej grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obecność allelu C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu, wyższe stężenia cholesterolu całkowitego we krwi oraz cukrzyca typu 2 należy uznać za niezależne czynniki ryzyka wyższych wartości SBP z godzin nocnych. Parametry estymacji modelu w analizie regresji zostały przedstawione w tabeli 59 C.

#### *4.4.3. Niezależne czynniki powiązane z wyższymi ciśnieniami tętna w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego*

W analizie regresji wielokrotnej krokowej wstecznej dla ciśnienia tętna, ostatniego spośród ABPM parametru uwzględnionego analizie jako zmienna zależna, otrzymano istotny statystycznie model:  $PP = - 1,107 \text{ HDL cholesterol} - 6,096 \text{ ACE inhibitory} - 5,549 \text{ sartany} - 2,531 \text{ Ca-blokery} + 2,798 \text{ allel C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu}$ . Wykazano, że w badanej grupie pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze występowanie allelu C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu jest niezależnym czynnikiem ryzyka wyższych wartości PP. Natomiast za niezależne czynniki ochronne przed wyższymi wartościami PP należy uznać wyższe stężenie HDL cholesterolu we krwi oraz stosowanie ACE inhibitorów, sartanów i Ca-blokerów. Wyniki analizy regresji dla PP zaprezentowano w tabeli 60.

#### *4.4.4. Niezależne czynniki powiązane z wyższym prawdopodobieństwem wyrównania naciśnienia tętniczego w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego*

Dla prawdopodobieństwa wyrównania nadciśnienia tętniczego jako zmiennej zależnej metodą analizy regresji logistycznej uzyskano poniższy istotny statystycznie model:  $\text{Prawdopodobieństwo wyrównania nadciśnienia tętniczego} = 0,226 \text{ allel A w locus rs5186 genu receptora 1 dla angiotensyny II} - 0,204 \text{ BMI} + 0,993 \text{ ACE inhibitory} + 0,094 \text{ HDL cholesterol}$ . Zbudowany model wskazuje, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym występowanie allelu A w locus rs5186 genu receptora 1 dla angiotensyny II, stosowanie ACE inhibitorów oraz wyższe stężenia HDL cholesterolu we krwi są niezależnymi czynnikami związanymi z wyższym prawdopodobieństwem wyrównania nadciśnienia tętniczego, wyższe BMI zaś niezależnym czynnikiem związanym z niższym prawdopodobieństwem wyrównania nadciśnienia tętniczego. Pełne dane estymacji modelu regresji dla prawdopodobieństwa wyrównania nadciśnienia tętniczego zamieszczono w tabeli 61.

#### *4.4.5. Niezależne czynniki powiązane z pogorszeniem funkcji śródbłonka (wyrażonym niższymi wartościami FMD) ocenianym ultrasonograficznie*

Ponownie za pomocą analizy regresji wielokrotnej krokowej wstecznej dla FMD jako zmiennej zależnej, otrzymano istotny statystycznie model:  $FMD = 0.289 \text{ HDL cholesterol} + 0,985 \text{ ACE inhibitory} - 0,010 \text{ triglicerydy} - 0,406 \text{ płeć męska} + 1,575 \text{ allel A w locus rs5186 genu receptora 1 angiotensyny II}$ . Na jego podstawie wykazano, że w badanej grupie osób z nadciśnieniem tętniczym wyższe stężenie HDL cholesterolu we krwi, stosowanie ACE inhibitorów i występowanie allelu A w locus rs5186 genu receptora 1 angiotensyny II są niezależnymi czynnikami protekcji funkcji śródbłonka wyrażonej wyższymi wartościami FMD. Płeć męska i wyższe stężenie triglicerydów we krwi należy uznać jednocześnie za niezależne czynniki ryzyka upośledzenia funkcji śródbłonka wyrażonej niższymi wartościami FMD. Szczegółowe wyniki analizy regresji zaprezentowano w tabeli 62.

#### *4.4.6. Niezależne czynniki powiązane z większymi grubościami kompleksu IMT ocenianymi ultrasonograficznie*

W analizie regresji wielokrotnej krokowej wstecznej dla uśrednionej grubości kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych, drugiego spośród ultrasonograficznych parametrów uwzględnionych w analizie jako zmienna zależna, otrzymano znamieny model:  $IMT = 0,115 \text{ allel C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu} + 0,001 \text{ triglicerydy} - 0,053 \text{ Ca-blokerów} + 0.004 \text{ BMI} - 0,035 \beta\text{-blokery}$ . Wykazano, że w włączonej do badania grupie pacjentów z chorobą nadciśnieniową występowanie allelu C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu, wyższe stężenie triglicerydów we krwi i wyższe BMI stanowią niezależne czynniki ryzyka pogrubienia kompleksu IMT. Natomiast za niezależne czynniki protekcji przed wyższymi wartościami IMT

należy uznać stosowanie Ca-blokerów i  $\beta$ -blokerów. Wyniki estymacji w analizie regresji dla IMT zaprezentowano w tabeli 63.

#### **4.5. Analiza czułości i swoistości predykcji**

Przy pomocy analizy czułości i swoistości dokonano oceny dokładności kryterium występowania danych alleli w kolejnych locus wybranych polimorfizmów SNP genów układu renina-angiotensyna-aldosteron jako wskaźnika predykcyjnego wyrównania oraz braku wyrównania nadciśnienia tętniczego w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego.

Spośród ocenianych kryteriów najwyższą dokładność predykcji uzyskano dla uznania występowania allelu C w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II jako predyktora braku wyrównania nadciśnienia tętniczego w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego. Dokładność dla tak założonego kryterium wynosiła 67,3%. Dobrą dokładność predykcji uzyskano również dla uznania występowania allelu T w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II jako predyktora wyrównania nadciśnienia tętniczego w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego. Dokładność dla tak założonego kryterium wynosiła 65,4%. Pozostałe założone kryteria cechowała dokładność poniżej 60%.

##### *4.5.1. Dokładność kryterium występowania alleli w locus rs4762 genu angiotensynogenu jako czynnika predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego*

Dla kryterium występowania allelu T w locus rs4762 genu angiotensynogenu jako predyktora wyrównania nadciśnienia tętniczego wykazano dokładność 52,9%. Takowe kryteria predykcji związane są z czułością 66,7% przy swoistości 37,5%. Pozostałe parametry testu powyższego kryterium zostały zamieszczone w tabeli 64.



*4.5.2. Dokładność kryterium występowania alleli w locus rs5049 genu angiotensynogenu jako czynnika predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego*

Dla kryterium obecności allelu A w locus rs5049 genu angiotensynogenu jako czynnika przewidywania wyrównania nadciśnienia tętniczego uzyskano dokładność 53,8%, przy czułości wynoszącej 24,0% i swoistości 81,5%. Inne parametry testu powyższego kryterium zostały zaprezentowane w tabeli 65.

*4.5.3. Dokładność kryterium występowania alleli w locus rs5051 genu angiotensynogenu jako czynnika predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego*

Dokładność testu dla przyjętego kryterium obecności allelu G w locus rs5051 genu angiotensynogenu jako predyktora braku wyrównania nadciśnienia tętniczego wyniosła 59,6%. Takie kryteria predykcji przełożyły się na czułość 92,6% i swoistość 24,0%. Dokładne parametry testu powyższego kryterium zostały zestawione w tabeli 66.

*4.5.4. Dokładność kryterium występowania alleli w locus rs699 genu angiotensynogenu jako czynnika predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego*

Dokładność testu dla założonej hipotezy występowania allelu T w locus rs699 genu angiotensynogenu jako predyktora braku wyrównania nadciśnienia tętniczego wyniosła również 59,6%, czułość i swoistość przy tak uwarunkowanych założeniach testu wyniosły odpowiednio 28,0% i 88,9%. Pełne dane dotyczące testu danego kryterium zostały zestawione w tabeli 67.

*4.5.5. Dokładność kryterium występowania alleli w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny jako czynnika predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego*

Dla kryterium występowania allelu A w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny jako czynnika przewidywania braku wyrównania nadciśnienia tętniczego uzyskano dokładność 55,8%,

jednocześnie czułość testu wynosiła 63,0%, a swoistość 48,0%. Inne parametry testu powyższego kryterium zostały zaprezentowane w tabeli 68.

#### *4.5.6. Dokładność kryterium występowania alleli w locus rs5182 genu receptora typu I angiotensyny II jako czynnika predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego*

Dokładność testu dla założonej hipotezy obecności allelu T w locus rs5182 genu receptora I dla angiotensyny II jako predyktora wyrównania nadciśnienia tętniczego wyniosła natomiast 65,4%, czułość i swoistość przy tak zdefiniowanych warunkach testu wyniosły odpowiednio 40,7% i 92,0%. Pełne dane dotyczące testu danego kryterium zostały zestawione w tabeli 69.

#### *4.5.7. Dokładność kryterium występowania alleli w locus rs5186 genu receptora typu I angiotensyny II jako czynnika predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego*

Dla kryterium występowania allelu C w locus rs5186 genu receptora I dla angiotensyny II jako predyktora braku wyrównania nadciśnienia tętniczego wykazano dokładność 67,3%. Takowe kryteria predykcji związane są z czułością 88,0% przy swoistości równej 48,1%. Pozostałe parametry testu powyższego kryterium zostały zamieszczone w tabeli 70.

#### *4.5.8. Dokładność kryterium występowania alleli w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu jako czynnika predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego*

Dokładność testu dla przyjętego kryterium obecności allelu C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu jako predyktora braku wyrównania nadciśnienia tętniczego wyniosła 57,7%. Takie kryteria przewidywania przełożyły się na czułość 92,6% i swoistość 20,0%. Dokładne parametry testu powyższego kryterium zostały zestawione w tabeli 71.

## 5. Podsumowanie wyników

Tytułem podsumowania przedstawiono poniżej zestawienie istotnych statystycznie wyników przeprowadzonych badań.

1. W badanej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym cechuje: niższe stężenie cholesterolu HDL, wyższe stężenie cholesterolu LDL, wyższe wartości SBP z całej doby i z godzin nocnych, a także wyższe wartości PP w badaniu ABPM, niższe FMD oraz większa grubość IMT. U chorych z nadciśnieniem tętniczym częściej obserwowano homozygotyczne genotypy w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II, a rzadziej genotyp AA w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II. Allel C w locus 5186 pojawił się częściej w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

2. U chorych z nadciśnieniem tętniczym odnotowano istnienie zależności pomiędzy polimorfizmami SNP rs4762, rs5051, rs699, rs4343, rs5182, rs5186 i rs1799998 w układzie RAA a wartościami ciśnienia tętniczego w badaniu ABPM. Jedyne polimorfizm rs5049 genu angiotensynogenu nie wpływał na wartości ciśnienia tętniczego w badaniu ABPM. Zbiorcze zestawienie obserwowanych istotnych zależności pomiędzy polimorfizmami SNP w układzie RAA a wartościami ciśnienia tętniczego w badaniu ABPM zaprezentowano w tabeli 72.

3. Wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym wykazano znaczenie polimorfizmów SNP rs699, rs5182, rs5186 i rs1799998 w układzie RAA dla wartości ciśnienia tętna, a także polimorfizmów SNP rs5049 i rs5186 w układzie RAA dla wartości zmienności ciśnienia krwi w badaniu ABPM. Zbiorcze zestawienie wykazanych istotnych zależności pomiędzy polimorfizmami SNP w układzie RAA a ciśnieniem tętna i zmiennością ciśnienia krwi w badaniu ABPM zaprezentowano w tabeli 73.

4. Z wyrównaniem nadciśnienia tętniczego ocenianym na podstawie badania ABPM w badanej grupie chorych powiązано polimorfizmy SNP rs5051, rs5182 i rs5186 w układzie RAA. Allel C w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II uznano za predyktor braku wyrównania NT z

dokładnością 67,3%, a allel T w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II za predyktor wyrównania NT z dokładnością 65,4%. Istotne zależności pomiędzy polimorfizmami SNP w układzie RAA a wyrównanie nadciśnienia tętniczego zestawiono w tabeli 74.

5. W badanej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym rolę w kontekście wpływu na funkcję śródbłónka naczyniowego odgrywają polimorfizmy SNP rs699, rs5182, rs5186 i rs1799998 w układzie RAA; w kontekście wpływu na morfologię tętnic szyjnych natomiast polimorfizmy SNP rs4762, rs5051, rs699, rs5182, rs5186 i rs1799998 w układzie RAA. Spośród badanych polimorfizmów SNP, polimorfizmy rs5049 genu angiotensynogenu i rs4343 genu konwertazy angiotensyny nie wpływały na oceniane ultrasonograficznie niekorzystne zmiany naczyniowe u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Znamienne zależności dotyczące znaczenia polimorfizmów SNP w układzie RAA dla funkcji śródbłónka i zmian morfologicznych w tt. szyjnych przedstawiono w tabeli 75.

## 6. Omówienie wyników i dyskusja

### 6.1. Badane polimorfizmy SNP układu RAA a nadciśnienie tętnicze

Zarówno nadciśnienie tętnicze, jak i dyslipidemia są uznanymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, które są ujęte w skali SCORE i Framingham. Współistnienie obu zaburzeń jest często obserwowane w codziennej praktyce klinicznej, co również zostało znalazło potwierdzenie w tym badaniu, gdyż grupa pacjentów z nadciśnieniem tętniczym charakteryzowała się wyższymi stężeniami LDL i niższymi HDL cholesterolu w porównaniu do grupy zdrowej. Badania epidemiologiczne wykazały, że stopniowy wzrost ciśnienia tętniczego lub częstość występowania nadciśnienia są związane ze wzrostem stężenia lipidów we krwi [123]. Podwyższone stężenia triglicerydów, LDL i frakcji innych niż HDL cholesterol są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego [124].

Nieprawidłowości w lipidogramie mogą poprzedzać rozwój nadciśnienia tętniczego [125]. Dyslipidemia może upośledzać wrażliwość na odruch z baroreceptorów, a także wpływać negatywnie na funkcję śródbłonna naczyniowego, poprzez zakłócenie wytwarzania tlenku azotu, powodując tym samym wystąpienie zaburzenie regulacji ciśnienia [123]. W badanej grupie u chorych z nadciśnieniem tętniczym zaobserwowano niższe wartości wskaźnika FMD, mierzącego biodostępności tlenku azotu, w porównaniu do osób zdrowych.

Tętnica szyjna z uwagi na jej powierzchniową lokalizację i dostępność badania jest wykorzystywana do oceny zaawansowania miażdżycy w układzie krwionośnym. Ultrasonografia tętnic szyjnych z pomiarem grubość kompleksu IMT tętnicy szyjnej wspólnej i tętnicy szyjnej wewnętrznej są niezależnymi od tradycyjnych czynników ryzyka, predyktorami wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (udary mózgu, zawały) [126]. Według badań wiek, płeć oraz wartość ciśnienia skurczowego są ważnymi predyktorami dla grubości kompleksu IMT tętnicy szyjnej, natomiast wiek, płeć, ciśnienie rozkurczowe oraz trójglicerydy są ważnymi predyktorami dla obecności blaszki miażdżycowej [127]. Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego mogą

spowodować zaburzenie aktywności naczynioruchowej, utrwalić uszkodzenie śródbłonna, zwiększyć stres oksydacyjny, spowodować zwiększoną przepuszczalność dla lipidów, a także aktywować układ renina-angiotensyna (RAS) i współczulny. Szereg wcześniejszych badań ujawniło istniejącą korelację pomiędzy ciśnieniem krwi, a grubością kompleksu IMT tętnicy szyjnej, dyslipidemią oraz blaszką miażdżycową, co znalazło również potwierdzenie w tym badaniu, gdyż grupa pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, mająca wyższe wartości ciśnienia skurczowego, charakteryzowała się zwiększeniem grubości IMT w porównaniu do grupy zdrowej [128,129].

Cięnienie tętna (PP) jest pośrednim wskaźnikiem sztywności tętnic, a jego zwiększone wartości są związane z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym z powodu wpływu podwyższonych wartości ciśnienia na remodeling ścian naczyń [130]. Zależność ta została zaobserwowana także w tym badaniu.

U chorych z nadciśnieniem tętniczym częściej obserwowano homozygotyczne genotypy (CC i TT) w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II w porównaniu do grupy zdrowej. W przeprowadzonych badaniach na populacji meksykańskiej (239 osób zdrowych i 371 osób z nadciśnieniem) zaobserwowano zwiększoną częstość występowania allelu C i genotypu CC u osób z nadciśnieniem tętniczym. W innych badaniach nad polimorfizmem rs5182 nie zaobserwowano takiej zależności. Niektóre badania nie potwierdzają związku polimorfizmu rs5182 z powstawaniem nadciśnienia tętniczego [101].

Allel C w locus 5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II pojawił się częściej w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a genotyp AA rzadziej, co znalazło swoje potwierdzenie w także innych publikacjach. We wcześniejszych badaniach wykazano, że genotyp CC był również związany z występowaniem wyższego ciśnienia tętniczego w porównaniu do heterozygot CA i homozygot AA [107]. Allel C jest związany z większą liczbą miejsc wiązania lub powinowactwem receptora dla angiotensyny II na poziomie komórkowym, co powoduje jej zwiększoną aktywność. Genotyp CC jest związany z postacią nadciśnienia pierwotnego charakteryzującego się wysokim

poziomem aldosteronu w osoczu i niskim poziomem reniny, co może wynikać zwiększonych poziomów mRNA AGTR1 i zwiększonego działania angiotensyny II.

## **6.2. Badane polimorfizmy SNP układu RAA a wartości ciśnienia tętniczego w badaniu ABPM**

Całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM) należy do niekwestionowanych standardów diagnostyki, terapii i monitorowania nadciśnienia tętniczego. ABPM jest bardziej czułym wskaźnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (incydenty i zgony wieńcowe, udary), niż wartości ciśnienia zmierzone w gabinecie lekarskim. Wartości ciśnienia uzyskane w ten sposób pozwalają także lepiej przewidywać powikłania narządowe. ABPM pozostaje niezastąpionym narzędziem pozwalającym na uzyskanie informacji na temat ciśnienia krwi podczas różnorodnych aktywności w ciągu dnia oraz podczas snu w nocy, a także na określenie profilu dobowego ciśnienia tętniczego, jego zmienności (możliwość obliczenia odchylenia standardowego wartości średnich dla poszczególnych przedziałów czasowych), porannych zwyczajów oraz pomiar wysokości ciśnienia tętna. W najnowszych wytycznych ESC/ESH podkreśla się, że średnie ciśnienie z 24 godzin w pomiarze całodobowym ma ściślejszy związek z chorobowością i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych [2]. Pomiary ABPM wykorzystywane do celów naukowych poprawiają moc statystyczną badań, zarazem umożliwiając ich przeprowadzanie na mniejszej grupie badanej [131].

W grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, leczonych farmakologicznie, odnotowano istnienie zależności pomiędzy polimorfizmami SNP rs4762, rs5051, rs699, rs4343, rs5182, rs5186 i rs1799998 w układzie RAA, a wartościami ciśnienia tętniczego w badaniu ABPM.

Grupa badana była leczona lekami przeciwnadciśnieniowymi należącymi do różnych grup i charakteryzujących się różnymi mechanizmami działania (diuretyki 26,9%,  $\beta$ -blokery 42,3%, ACE inhibitory 55,8%, sartany 26,9% , Ca-blokery 34,6%, inne leki hipotensyjne 5.8%). Nie uwzględniono podziałów na podgrupy pod względem rodzaju stosowanych leków hipotensyjnych

ze względu na liczebność grupy badanej oraz politerapię, stosowana u chorych. Zdecydowano się za kryterium przyjąć wyrównanie nadciśnienia tętniczego w 24-godzinny ambulatoryjnym pomiarze.

Poszczególne grupy leków mają różny wpływ na układ RAAS. Inhibitory konwertazy angiotensyny hamują przekształcanie angiotensyny I do angiotensyny II, powodując w wyniku tego zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego. Leki z tej grupy zmniejszają również wydzielanie aldosteronu, co powoduje zmniejszenie retencji sodu i wody. Sartany, będące antagonistami receptora 1 angiotensyny II, powodują pełniejszą blokadę układu RAAS niż inhibitory konwertazy angiotensyny II. Blokada receptorów prowadzi do spadku oporu obwodowego. Jednocześnie dochodzi do zmniejszenia stężenia aldosteronu, zwiększenia aktywności reninowej osocza i angiotensyny II, która pobudza receptory typu 2, co skutkuje zwiększeniem sekrecji tlenu azotu, hamuje proliferację komórek i wpływa na apoptozę.  $\beta$ -blokery zmniejszają pojemność minutową serca poprzez działanie na receptory  $\beta_1$  i hamowanie uwalniania reniny [113]. Leki moczopędne zmniejszają objętość osocza, aktywują układ współczulny i RAAS, prowadząc wtórnie do hiperaldosteronizmu. Niska aktywność reninowa osocza powoduje dobrą odpowiedź na terapię diuretykami [5]. Okazuje się, że niektóre leki i strategie stosowane w leczeniu chorób układu krążenia, w tym furosemid, amlodypina, hydralazyna oraz ograniczenie ilości sodu w diecie, powodują stymulację RAAS [132]. Poziomy angiotensyny II i aldosteronu mogą czasami wzrastać pomimo farmakologicznej supresji RAAS, a mechanizmy leżące u ich podstaw nadal nie są dobrze poznane. Z uwagi na rozbudowany system RAAS terapia hamująca jego działanie, powoduje również tłumienie korzystnych składników tego systemu, co może zmniejszyć efektywność terapii. Wszystkie powyżej przedstawione mechanizmy wpływają na skuteczność leków na nadciśnienie tętnicze.

Ciśnienie tętnicze skurczowe jest istotnie związane z ogólną śmiertelnością [43]. U osób w wieku > 50 lat skurczowe ciśnienie tętnicze uważane jest za lepszy wskaźnik predykcyjny



incydentów sercowo-naczyniowych niż rozkurczowe [38]. Wartość skurczowego ciśnienia tętniczego jest wykorzystywana do obliczania skali SCORE, która pozwala oszacować 10-letnie ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego zakończonego zgonem i Framingham, wyrażająca bezwzględne ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w ciągu 10 lat.

W tym badaniu allel G w locus rs5051, allel T w locus rs699, allel C w locus rs5186 i allel C w locus rs1799998 oraz homozygoty CC w locus rs5182 były związane z podwyższeniem ciśnienia skurczowego, pomimo stosowanych leków, co jest związane z większym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Obecność allelu T w locus rs4762 genu angiotensynogenu u chorych z nadciśnieniem tętniczym, leczonym farmakologicznie wiązała się z niższymi wartościami dziennego ciśnienia skurczowego oraz średnimi wartościami ciśnienia w ciągu dnia. Ponadto allel T okazał się być niezależnym czynnikiem predykcji niższego ciśnienia skurczowego i średniego ciśnienia tętniczego w ciągu dnia. Wpływ polimorfizmu T174M na rozwój nadciśnienia tętniczego pomimo licznych badań, w tym metaanaliz, pozostaje w dalszym ciągu niejednoznaczny. W niektórych z wcześniejszych badań odnotowano wyższy poziom angiotensynogenu w osoczu u nosicieli allelu T [133], co z kolei mogłoby sugerować lepszą odpowiedź na terapię inhibitorami konwertazy angiotensyny lub sartanami w tej grupie chorych z uwagi na oddziaływanie na układ RAAS. Zależność ta jednak nie została jednak potwierdzona w przypadku ramiprylu stosowanego w monoterapii u chorych ze świeżo zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym w badaniu przeprowadzonym na grupie 83 pacjentów rasy kaukaskiej (35 kobiet i 48 mężczyzn), u których oznaczano polimorfizm rs4762 i rs699. Istotnym ograniczeniem tamtego badania było wykonywanie pomiarów w gabinecie lekarskim, dwa razy dziennie [91]. Wcześniejsze badania sugerowały ostrożność w interpretacji wpływu leków na nadciśnienie tętnicze, ocenianego za pomocą pomiarów dokonywanych w gabinecie lekarskim, w porównaniu do ABPM, w którym efekt leczenia był mniejszy [134]. Niestety dotychczasowe dane pochodzące z ABPM, które

oceniają wpływ leczenia różnymi klasami i kombinacjami leków, celem uzyskania optymalnych wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, są ograniczone [135].

W tym badaniu, przeprowadzonym na 52 chorych, za kryterium przyjęto wyrównanie nadciśnienia tętniczego, a pacjenci leczeni byli lekami należącymi do różnych grup (często w politerapii) i o różnym mechanizmie działania. Te czynniki mogły przyczynić się do niższych wartości dziennego i średniego ciśnienia tętniczego u nosicieli allelu T w odpowiedzi na terapię, co wymaga weryfikacji w dalszych badaniach, przeprowadzonych na większej grupie chorych, najlepiej z wyodrębnieniem podgrup z uwagi na rodzaj przyjmowanego leku.

Najnowsze zalecenia ESC/ESH kładą nacisk na rozpoczynania leczenia od terapii skojarzonej u większości pacjentów [2]. Uzasadnieniem stosowania terapii skojarzonej od początku jest fakt, że zwiększanie dawek pojedynczego stosowanego leku przynosi niewielki dodatkowy efekt obniżający ciśnienie, a może powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia skutków ubocznych. Ponadto skojarzenia leków w małych dawkach są z reguły bardziej skuteczne niż maksymalna dawka stosowana w monoterapii. Fakt stosowania terapii skojarzonej w powszechnej praktyce klinicznej niewątpliwie utrudni w przyszłości przeprowadzenie wyżej wymienionych badań, odnośnie wpływu polimorfizmów układu RAAS na skuteczność leczenia poszczególnymi grupami leków .

Obecność allelu G w locus rs5051 genu angiotensynogenu w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, leczonych farmakologicznie, powodowała wyższe skurczowe i średnie ciśnienie tętnicze dzienne, co miało przełożenie na dobowe średnie ciśnienie tętnicze, które także w tej podgrupie było wyższe. Obecność tego allelu okazała się ponadto niezależnym czynnikiem predykcji wyższego średniego ciśnienia dziennego i była związana z niższym odsetkiem wyrównania nadciśnienia tętniczego w grupie chorych, leczonych farmakologicznie. Polimorfizm rs5051 zlokalizowany jest w obrębie promotora genu angiotensynogenu, wpływając na jego transkrypcję i poziom w osoczu. Według niektórych badań wariant A, związany z wyższym

stężeniem angiotensynogenu i występuje z większą częstością w rejonach tropikalnych, co według dostępnych hipotez jest związane z koniecznością większej oszczędności sodu w porównaniu do klimatu umiarkowanego, a tym samym większą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron [133]. Co ciekawe, allel A jest związany z lepszą odpowiedzią na hydrochlorotiazyd u kobiet pochodzenia Afroamerykańskiego [98]. Pacjenci, którzy mają lepszą odpowiedź i większy spadek ciśnienia w odpowiedzi na diuretyki, charakteryzują się mniejszym wzrostem reniny i aldosteronu (przypuszczalnie także angiotensyny II), co jest związane ze słabszym działaniem sprzężenia zwrotnego i aktywacją RAAS w odpowiedzi na spadek stężenia jonów sodu na początku terapii. Nie można więc wykluczyć, że poziom reniny jest utrzymywany na niższym poziomie u nosicieli allelu A, w odpowiedzi na występujący u nich stale podwyższony w osoczu poziom angiotensynogenu, a tym samym powoduje skuteczniejsze działanie diuretyków w tej grupie chorych.

Można założyć tezę, że nosiciele allelu A, chociaż są pierwotnie predysponowani do wyższego stężenia angiotensynogenu w osoczu, a tym samym do nadciśnienia, to w ich przypadku terapia obniżająca ciśnienie okazuje się być skuteczniejsza, zmniejszając ryzyko sercowo-naczyniowe. Gdyby ta teza potwierdziła się w dalszych obserwacjach, wówczas należałoby objąć nosicieli allelu G szczególnym monitoringiem z uwagi na trudność w osiągnięciu optymalnych wartości ciśnienia, a także zastanowić się nad patomechanizmem tego zjawiska i indywidualnym doбором terapii. Istnieją także doniesienia naukowe o braku istotnego związku między obecnością polimorfizmu rs5051, a obniżeniem ciśnienia krwi lub wydalaniem albumin z moczem po leczeniu telmisartanem [136]. Wpływ polimorfizmu rs5150 na odpowiedź na leczenie obniżające ciśnienie wymaga z pewnością dalszych badań, przeprowadzonych na dużych grupach probantów.

W tym badaniu u chorych z nadciśnieniem tętniczym poddanych farmakoterapii homozygotyczność CC w locus rs699 genu angiotensynogenu była związana z niższym ciśnieniem skurczowym, a obecność allelu T wiązała się z wyższym skurczowym ciśnieniem tętniczym

dziennym, co przełożyło się na wyższe dobowe ciśnienie skurczowe. Wcześniejsze badania wykazały o 20% większy poziom angiotensynogenu w osoczu u homozygot T w porównaniu do homozygot CC oraz zmniejszenie częstości występowania allelu T w populacji wraz z wiekiem, co mogłoby wskazywać, że jest on związany ze zmniejszoną długością życia i podatnością genetyczną nosicieli tego allelu na powikłania sercowo-naczyniowe, w tym ze skutkiem śmiertelnym [85]. Jeżeli przyjąć, że allel T jest związany z nadciśnieniem tętniczym, należałoby założyć, że jego nosicielstwo wiąże się także z gorszą odpowiedzią na terapię. Udowodniono, że allel T stanowi niezależny czynnik ryzyka dla opornego nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadku osób powyżej 50 roku życia w badaniu przeprowadzonym na 150 chorych z nadciśnieniem tętniczym w populacji brazylijskiej [89]. Oporne nadciśnienie tętnicze zostało zdefiniowane jako skurczowe lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze, które pozostaje powyżej wartości docelowych, pomimo przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia pełnymi dawkami co najmniej trzech leków przeciwnadciśnieniowych, w tym jednego leku moczopędnego. Ograniczeniem tamtego badania było jednak stosowanie pomiarów wykonanych przez personel medyczny, jedynie raz dziennie.

Zależność skuteczności inhibitorów konwertazy angiotensyny w zależności od allelu występującego w locus rs699 nie została potwierdzona we wspomnianym wcześniej badaniu odnośnie wpływu ramiprylu stosowanego w monoterapii u chorych ze świeżo zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym, w badaniu przeprowadzonym na grupie 83 pacjentów rasy kaukaskiej (35 kobiet i 48 mężczyzn), u których oznaczano dwa polimorfizmy rs4762 i rs699. Potwierdzono w nim jednakże związek T235M z nadciśnieniem tętniczym (genotyp TT występował częściej w grupie chorych)[91]. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań odnośnie wpływu polimorfizmu rs699 na nadciśnienie tętnicze nie są jednak spójne. Metaanaliza przeprowadzona w 2005 roku w populacji niemieckiej, obejmująca 1358 osoby rasy kaukaskiej, sugerowała związek genotypu TT z mniejszym ryzykiem pojawienia się choroby, przy czym zależność ta była większa u kobiet w porównaniu do mężczyzn, co zaprzeczyło trzem wcześniejszym metaanalizom, które wykazały, że

allel T AGT 235 i / lub genotyp TT znacząco zwiększa ryzyko nadciśnienia pierwotnego u rasy białej [86]. Ponadto w kontrowersyjnej metaanalizie z 2005 roku nosiciele chociażby jednego allelu T wymagali mniej intensywnego leczenia hipotensyjnego w porównaniu do homozygot CC, przy czym pacjentów podzielono na dwie grupy, w zależności od ilości przyjmowanych leków (monoterapia, politerapia), nie wyodrębniając podgrup w zależności od rodzaju przyjmowanego leku. Następne badania odnośnie wpływu polimorfizmu rs699 na odpowiedź na leki przeciwnadciśnieniowe, podobnie jak jego związek z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym także były niejednoznaczne. Enalapryl okazał się być skuteczniejszy w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów z genotypem TT niż z genotypami CC i CT w badaniu przeprowadzonym na 250 chorych w Indiach Północnych, u których potwierdzono także związek allelu T z występowaniem pierwotnego nadciśnienia tętniczego [90]. Niewątpliwym ograniczeniem powyższego badania było mierzenie ciśnienia tylko raz na dobę, w godzinach przedpołudniowych, około 24 godziny po przyjęciu leku, w gabinecie lekarskim, co mogło być obarczone błędem.

W najnowszych metaanalizach po raz kolejny potwierdzono związek allelu T z występowaniem nadciśnienia tętniczego [87,88], przy czym metaanaliza z 2010 roku została przeprowadzona w populacji chińskiej, a z 2018 w populacji zamieszkującej Afrykę, obejmującą rasę czarną, Arabów oraz osoby pochodzenia kaukaskiego. Allel T występuje z większą częstotliwością w populacji chińskiej, niż w populacji kaukaskiej, co także może prowadzić do rozbieżnych wyników [15]. Powyższe prace pokazują, że wyniki badań związku polimorfizmu rs699 i jego związku z nadciśnieniem tętniczym oraz odpowiedzią na leki różnią się w obrębie różnych populacji i grup etnicznych, co powoduje konieczność prowadzenia dalszych metaanaliz.

W tym badaniu zaobserwowano u homozygot AA polimorfizmu rs4343 genu konwertazy angiotensyny wyższe średnie dzienne ciśnienie tętnicze w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, leczonych farmakologicznie. Obecność allelu G wiązała się z niższym dziennym

skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym, co przełożyło się na niższą średnią wartość ciśnienia tętniczego z godzin dziennej aktywności w tej grupie.

Metaanaliza przeprowadzona w 2010 roku na grupie 1699 osób udowodniła związek polimorfizmu genu konwertazy angiotensyny rs4343 (G2350A) z nadciśnieniem tętniczym, przy czym allel 2350A był związany ze znacznie zmniejszonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego wśród muzułmanów z Zatoki Arabskiej i Pakistanu, ale podwyższonym ryzykiem wystąpienia choroby wśród Chińczyków. Wyniki badań, tak jak w przypadku innych polimorfizmów różnią się pomiędzy populacjami, co może być związane z różnym genetycznym profilem, jak również stylem życia.

Spekuluje się, że polimorfizm ACE G2350A może mieć plejotropowy wpływ na etiologię nadciśnienia tętniczego wśród różnych ras lub grup etnicznych. Brakuje badań, w tym metaanaliz przeprowadzonych w populacji kaukaskiej.

Ponieważ inhibitory konwertazy angiotensyny zmniejszają ciśnienie tętnicze poprzez zmniejszenie aktywności enzymu, można przypuszczać, że lek z tej grupy jest bardziej skuteczny dla osób z jego wyższą aktywnością w osoczu i może być szkodliwy dla osób o niskiej aktywności. Teza ta nie znalazła swojego potwierdzenia i pomimo spodziewanego efektu, nie stwierdzono modyfikującego wpływu polimorfizmu rs4343 na reakcję ciśnienia tętniczego na leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny [105]. W badaniu przeprowadzonym w populacji irańskiej na grupie 250 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, leczonym według wytycznych, z których połowa otrzymała dodatkowo kaptopryl, występowała wysoce istotna różnica w średnim poziomie angiotensyny II w osoczu w obu grupach między różnymi genotypami (GG, GA, AA). Genotyp GG i GA w locus rs4343 cechował wyższy poziom angiotensyny II (GG wysoki, GA średniowysoki) niezależnie od leczenia kaptoprylem, natomiast u homozygot AA stężenie angiotensyny było niskie w obu grupach. Aktualnie nie istnieją inne publikacje na temat wpływu polimorfizmu rs4343 na odpowiedź na terapię nadciśnienia tętniczego. Zarówno wpływ polimorfizmu G2350A na ciśnienie tętnicze, jak i odpowiedź na leki przeciwnadciśnieniowe, powinna zostać zweryfikowana na

podstawie kolejnych badań. Badania dowodzą, że polimorfizm rs4343 jest czynnikiem ryzyka wysokiego ciśnienia tętna, a genotypy AA i AG są związane ze zwiększeniem ryzyka dla wyższego ciśnienia tętna, co jednakże nie zostało potwierdzone w tym badaniu [104].

W tym badaniu w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, poddanych farmakoterapii w polimorfizmie rs5186 zaobserwowano u nosicieli allelu C wyższe skurczowe ciśnienie tętnicze ( w tym ciśnienie skurczowe w ciągu dnia) oraz wyższe wartości średniego ciśnienia tętniczego w ciągu godzin dziennych, co przełożyło się na wyższe dobowe średnie ciśnienie. Allel C okazał się predyktorem braku wyrównania nadciśnienia tętniczego z dokładnością >67%. Potwierdziło to tezy z wcześniejszych badań, w których dowiedziono, że allel C jest związany z większą liczbą miejsc wiązania lub powinowactwem receptora dla angiotensyny II na poziomie komórkowym, co powoduje jej zwiększoną aktywność [98]. U homozygot CC występuje postać nadciśnienia tętniczego pierwotnego charakteryzująca się wysokim poziomem aldosteronu w osoczu i niskim poziomem reniny, co może wynikać zwiększonych poziomów mRNA AGTR1 i zwiększonego działania angiotensyny II [106]. W tym badaniu u homozygot AA zaobserwowano niższe wartości ciśnienia skurczowego i średniego ciśnienia tętniczego, ale okazuje się, że już samo pojawienie się allelu A w locus 5186 było niezależnym czynnikiem predykcji niższego ciśnienia skurczowego i średniego ciśnienia tętniczego.

We wcześniejszych badaniach dowiedziono się, że występowanie allelu C u kobiet pochodzenia Afroamerykańskiego powoduje słabsze działanie diuretyków tiazydowych na obniżenie ciśnienia tętniczego u kobiet pochodzenia Afroamerykańskiego, w porównaniu do nosicielek allelu A [98]. Ponieważ wariant AT1R 1166C jest związany z większą liczbą miejsc wiązania lub powinowactwa receptora dla angiotensyny II na poziomie komórkowym, powoduje to jej zwiększoną aktywność w momencie gdy układ RAS jest pobudzony w odpowiedzi na spadek jonów sodu pod wpływem działania diuretyków, co skutkuje słabszą odpowiedzią na tą grupę leków. Gorsza odpowiedź na leczenie może być wytłumaczeniem dlaczego u nosicieli allelu C występowały wyższe wartości

ciśnienia w ABPM. W tym badaniu allel C pojawił się u 36 badanych, a u 16 pacjentów stwierdzono homozygotyczność AA. Diuretyki przyjmowało 26,9% pacjentów, nie zostało jednakże uwzględnione ile procent pacjentów leczonych lekami moczopędnymi było w każdej z tych dwóch podgrup, czego nie uczyniono ze względu na małą liczebność grupy badanej. Także 26,9% badanych przyjmowało sartany. Okazuje się, że nosiciele allelu C reagują na losartan, który działa poprzez blokowanie receptora angiotensyny 1, w przeciwieństwie do osób z genotypem AA, u których lek ten jest nieskuteczny[109]. W tym wypadku także nie wyodrębniono podgrup, co nie pozwala na wyciągnięcie dalszych wniosków. Zweryfikowanie jak chorzy z allelami A i C odpowiadają na terapię, w oparciu o różne mechanizmy działania leków wymaga z pewnością dalszych badań. Ponieważ wyniki badań nie są spójne i istnieją także doniesienia naukowe o braku istotnego związku między obecnością polimorfizmu rs5186, a obniżeniem ciśnienia krwi lub wydalania albuminy z moczem po leczeniu telmisartanem, do ich interpretacji należy podchodzić ostrożnie [136].

W tym badaniu u homozygot CC polimorfizmu rs5182 receptora 1 angiotensyny II występowało wyższe skurczowe ciśnienie tętnicze, co miało przełożenie na wyższe średnie wartości ciśnienia w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym poddawanych farmakoterapii. Jako, że wzrost ciśnienia skurczowego silniej koreluje z wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych, jest to związane ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym u homozygot CC. Występowanie allelu C w tym badaniu powodowało wyższe wartości średniego ciśnienia rozkurczowego w ciągu godzin dziennych i średniego ciśnienia tętniczego z godzin dziennych. U heterozygot CT występowało wyższe rozkurczowe ciśnienie w ciągu godzin dziennych. Obecność allelu T w locus rs5182 wiązała się z niższym skurczowym ciśnieniem tętniczym i średnim ciśnieniem tętniczym w tym badaniu. Wyniki te znalazły potwierdzenie we wcześniejszych badaniach, w których wykazano zwiększoną częstość występowania allelu C i genotypu CC u osób z nadciśnieniem tętniczym, co sugeruje rolę tego polimorfizmu w genetycznej podatności tych



osób na wystąpienie podwyższonego ciśnienia krwi. Wykazano także, że genotyp CC może być czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego w populacji meksykańskiej. Natomiast pojawienie się allelu C w locus 5182 jest związane z nadciśnieniem tętniczym u Afroamerykanów [114]. Fakt, że podwyższone ciśnienie skurczowe występowało u homozygot CC pomimo stosowanego leczenia, sugeruje, że osoby o takim genotypie mogą być nie tylko pierwotnie predysponowane do nadciśnienia tętniczego, ale również mogą gorzej odpowiadać na terapię.

Co ciekawe we wcześniejszych badaniach, genotypy CT / CC wiązały się ze zmniejszonym ryzykiem zawału serca u osób leczonych inhibitorami ACE [113]. Nie stwierdzono jednakże zależności między inhibitorami konwertazy angiotensyny, a polimorfizmem rs5182 pod względem ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Jedna kopia allelu C powodowała jedynie graniczne zwiększone ryzyko wystąpienia udaru u osób przyjmujących  $\beta$ -blokery w porównaniu z homozygotami TT, leczonych tą grupą leków, która jednakże nie była statystycznie istotna. Ograniczeniem wspomnianego powyżej badania pozostawała liczebność grupy badanej.

Istnieją także doniesienia naukowe o braku związku między obecnością polimorfizmu rs5182, a obniżeniem ciśnienia krwi lub wydalaniem albumin z moczem po leczeniu telmisartanem [136].

W tym badaniu allel T okazał się predyktorem wyrównania nadciśnienia tętniczego >65%, co wskazuje na lepszą odpowiedź na farmakoterapię u jego nosicieli, stawiając tą grupę chorych w korzystniejszej rokowniczo sytuacji. Podobnie jak w przypadku pozostałych polimorfizmów wymagane są jednakże dalsze badania na większej grupie pacjentów, aby potwierdzić powyższe obserwacje.

W przypadku polimorfizmu rs1799998 syntetazy aldosteronu w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, poddanych farmakoterapii, allel C okazał się niezależnym czynnikiem predykcji wyższego skurczowego ciśnienia tętniczego podczas godzin nocnych. Nosiciele allelu C mieli wyższe ciśnienie skurczowe zarówno w godzinach nocnych, jak i w czasie dziennej aktywności. Gdyby przyjąć tezę, że allel C ma związek z występowaniem nadciśnienia tętniczego,

mogłoby to sugerować gorszą odpowiedź na terapię u jego nosicieli. Istnieją doniesienia na temat związku między allelem C i nadciśnieniem tętniczym, ale nie poziomem aldosteronu w osoczu. Inne badania wykazały, że allel C CYP11B2 może być markerem genetycznym nadciśnienia z niskim poziomem reniny i wysokim stosunkiem aldosteronu do aktywności reninowej osocza (ALD / PRA) [116]. Mogłoby to sugerować gorszy punkt uchwytu działania dla niektórych grup leków. Dotychczas nie przeprowadzono badań, które przedstawiałyby jak allel C zachowuje się w odpowiedzi na terapię lekami hipotensyjnymi, poza jednym dostępnym badaniem z udziałem spironolaktonu (antagonista aldosteronu, diuretyk oszczędzający potas), w którym u homozygot TT wykazano wyższe stężenie aldosteronu w osoczu w porównaniu do nosicieli allelu C i homozygot TT, nie poddawanych leczeniu.

Wyniki badań odnośnie wpływu polimorfizmu rs1799998 na nadciśnienie tętnicze nie są jednakże spójne. W niektórych wcześniejszych badaniach wykazano, że homozygoty CC mają o 17% niższe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego w porównaniu do homozygot TT [116]. Allel C jest pięć razy silniej związany z miejscem wiązania czynnika steroidogenego (SF1), biorącego udział w ekspresji steroidowych enzymów biosyntetycznych w korze nadnerczy niż allel T in vitro [116]. Zamiana pojedynczego nukleotydu z C na T w pozycji 344 może zakłócać podczas transkrypcji miejsce wiązania SF1. U homozygoty TT występuje 63,3% większa aktywność reninowa osocza, co może być adaptacją do braku odpowiedniej odpowiedzi promotora CYP11B2 zawierającego allel T na stymulację poprzez angiotensynę II, co wiąże się z wyższym poziomem aldosteronu. Haplotypy, które zawierają allel C, mają zmniejszoną transkrypcję syntetazy aldosteronu [115]. Według niektórych autorów podwyższony poziom angiotensyny II w osoczu może powodować, że homozygoty TT są bardziej podatne na nadciśnienie tętnicze. Jednocześnie zwiększenie stężenia składowych układu RAAS w osoczu może wpływać na skuteczność niektórych grup leków. W tym badaniu homozygoty TT w locus rs1799998 miały niższe ciśnienie skurczowe (dzienne i nocne), a obecność allelu T wiązała się z niższym skurczowym ciśnieniem tętniczym w czasie godzin

nocnych u chorych poddawanych leczeniu. Gdyby hipoteza odnośnie roli allelu T w patomechanizmie powstawania nadciśnienia tętniczego była prawdziwa, wówczas sugerowałoby to, że jego nosicielstwo, chociaż ma związek z powstawaniem choroby, jednocześnie powoduje lepszą odpowiedź na terapię.

Dodatkową trudność w interpretacji wyników stwarza fakt, że nie wszystkie badania są zgodne w kwestii związku polimorfizmu rs1799998 z nadciśnieniem tętniczym, jak metaanaliza z 2015 roku, przeprowadzona z udziałem 4739 chorych i 3793 osób z grupy kontrolnej, w której nie wykazano zależności rs1799998 z nadciśnieniem tętniczym, ale wykazano, że aldosteron jest ważnym łącznikiem między ciśnieniem krwi a genem CYP11B2 (-344C / T) [118]. Stwarza to konieczność przeprowadzenia dalszych badań związku pomiędzy genetyką, a także czynnikami środowiskowymi (spożycie soli, poziom elektrolitów) oraz etnicznymi, z uwzględnieniem parametrów biochemicznych takich jak poziom aldosteronu oraz aktywność reninową osocza, które mogą istotnie wpłynąć na wyniki.

Na ciśnienie tętnicze wpływają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe oraz ich interakcje. Spożycie sodu w diecie jest najważniejszym czynnikiem ryzyka nadciśnienia spośród czynników środowiskowych. Odpowiedź ciśnienia krwi na spożycie sodu w diecie różni się u poszczególnych osób, co znane jest jako w literaturze anglojęzycznej jako *blood pressure salt sensitivity*. W metaanalizie z 2016 roku nie potwierdzono związku AGT (M235T) i CYP11B2 (C344T) z nadciśnieniem tętniczym wrażliwym na sól [137]. Jednakże jej autorom wytknięto znaczące ograniczenia w projekcie badania [138]. Z pewnością na zachowanie się ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na leki w kontekście polimorfizmów wpływa wiele czynników, których rola powinna zostać zweryfikowana w dalszych badaniach.

Jedynie polimorfizm rs5049 genu angiotensynogenu nie wpływał na wartości ciśnienia tętniczego w badaniu ABPM w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, leczonych farmakologicznie. Ważnym może być fakt, że związek polimorfizmu G-217A z nadciśnieniem

tętnicznym został potwierdzony tylko w dotychczas jedynej przeprowadzonej metaanalizie w 2015 roku, podczas gdy wcześniejsze wyniki badań pozostawały niejednoznaczne. Jej istotnym ograniczeniem było wzięcie pod uwagę głównie populacji azjatyckich i tylko jednego badania przeprowadzonego w populacji kaukaskiej na 127 normotensyjnych i 135 hipertensyjnych osobach w 2002 roku, w którym tak samo jak w tym badaniu nie wykazano żadnej zależności pomiędzy genotypem w locus 5049, a rozwojem choroby [93]. Brak wpływu polimorfizmu rs5049 na rozwój nadciśnienia tętniczego w tym badaniu może być związany z kaukaskim pochodzeniem grupy badanej oraz stosunkowo małą liczebnością grupy. Aby jednoznacznie ustalić czy istnieje zależność pomiędzy polimorfizmem rs5049 wśród przedstawicieli rasy kaukaskiej, wymagane są dalsze badania.

### **6.3. Badane polimorfizmy SNP układu RAA a ciśnienie tętna**

Ciśnienie tętna (PP) jest pośrednim wskaźnikiem sztywności tętnic, a jego zwiększone wartości są związane z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym z powodu wpływu podwyższonych wartości ciśnienia na remodeling ścian naczyń [130]. Zwiększone ciśnienie tętna jest związane ze strukturalnymi uszkodzeniami narządów docelowych i powoduje wzrost ryzyka sercowo-naczyniowe, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku [139]. Wartość fali tętna równa, lub większa od 60 mmHg wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, będąc wskaźnikiem zwiększonej sztywności naczyniowej i stanowi wykładnik bezobjawowych powikłań narządowych, który jest wykorzystywany do oszacowania ryzyka u chorych z nadciśnieniem tętniczym [5]. Sztywność naczyń tętniczych jest związana ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością, niezależnie od innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Na proces sztywnienia tętnic mogą wpływać także procesy starzenia, siły hemodynamiczne i czynniki egzogenne, takie jak hormony. Układ renina-angiotensyna (RAS), biorąc udział w kontroli ciśnienia

tętniczego, proliferacji komórek, produkcji macierzy i przebudowie ścian naczyń, odgrywa kluczową rolę w sztywności tętnic [140]. Pacjenci z hiperaldosteronizmem mają zwiększoną sztywność tętniczą. Leki, które wpływają na oś RAAS (inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany, antagoniści aldosteronu) zmniejszają sztywność tętnic, a w wielu przypadkach jest to w większym stopniu niż przewidywano na podstawie redukcji ciśnienia krwi, co sugeruje rolę RAAS w sztywności naczyń u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Istnieją również dowody, że inhibitory konwertazy angiotensyny połączone razem z sartanami mogą mieć addytywny wpływ na zmniejszenie sztywności [141]. Inhibitory konwertazy angiotensyny poprawiają podatność dużych tętnic niezależnie od zmian ciśnienia krwi, powodując zmiany czynnościowe obejmujące relaksację mięśni gładkich naczyń i poprawę funkcji śródbłonna, a w dłuższej perspektywie przez zmniejszenie grubości ściany tętnicy, zawartości kolagenu i odwrócenie przerostu komórek mięśni gładkich. Mechanizmy działania sartanów mogą być podobne, ale mogą obejmować także dodatkowe szlaki, wpływając na poprawę funkcji śródbłonna, uwalnianie tlenku azotu (NO) i zmniejszenie zwężenia naczyń endogennej endoteliny 1 [141].

W tym badaniu wśród osób z nadciśnieniem tętniczym, leczonych farmakologicznie wykazano znaczenie polimorfizmów SNP rs699, rs5182, rs5186 i rs1799998 w układzie RAA dla wartości ciśnienia tętna.

Obecność allelu T w polimorfizmie rs699 angiotensynogenu powodowała wyższe ciśnienie tętna w grupie chorych na nadciśnienie tętniczym, poddawanych terapii. Nosiciele allelu T mieli także wyższe wartości ciśnienia skurczowego, w tym wyższe ciśnienie skurczowe w godzinach dziennych, co ma znaczenie niekorzystne rokowniczo dla incydentów sercowo-naczyniowych i może sugerować brak ochronnego wpływu farmakoterapii u tych chorych. Niewątpliwie wyższe ciśnienie mogło wpłynąć na remodeling ścian naczyń oraz zwiększenie ich sztywność, których pośrednim wskaźnikiem jest wyższe ciśnienie tętna w tej podgrupie. Niektóre z wcześniejszych badań wykazały o 20% większy poziom angiotensynogenu w osoczu u homozygot T w porównaniu

do homozygot CC. Ponieważ układ renina-angiotensyna (RAS) bierze udział w proliferacji komórek, produkcji macierzy i przebudowie ścian naczyń, a tym samym odgrywa kluczową rolę w powstawaniu sztywności tętnic, można się więc spodziewać, że u homozygot TT, u których nasilone jest jego działanie, sztywność naczyniowa będzie większa. Wyniki te znalazły swoje potwierdzenie we wcześniejszych doniesieniach naukowych, w których sztywność tętnicy szyjnej była zwiększona u pacjentów z nigdy nieleczonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, którzy byli homozygotami TT, w badaniu przeprowadzonym na 98 pacjentach. W tamtej grupie allel T polimorfizmu M235T genu AGT był istotnie związany ze zmniejszeniem całkowitej rozszerzalności tętnicy i elastyczności ściany naczynia. Gorsza elastyczność naczyń u homozygot TT nie była jednakże związana ze zwiększonym skurczowym ciśnieniem tętniczym lub ciśnieniem tętna. Autorzy badania tłumaczą, że wzrost ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętna, chociaż może odzwierciedlać wzrost sztywności układowej, nie może być związany ze wzrostem ogólnej sztywności tętniczej, jeśli jest ograniczony jedynie do niektórych obszarów tętniczych, takich jak tętnica szyjna. Ich zdaniem także genotyp TT może pełnić rolę genetycznego markera sztywności tętniczej u pacjentów z nigdy nie leczonym nadciśnieniem tętniczym [140]. W badaniu, w którym uczestniczyło 98 pacjentów z nigdy nie leczonym nadciśnieniem tętniczym, największe zmniejszenie ciśnienia tętna w trakcie leczenia celiprololem zaobserwowano u pacjentów noszących allel C, a w trakcie leczenia enalaprylem u homozygot TT, co wskazuje, że odpowiedź na terapię może mieć związek z mechanizmem działania leku [142].

We wcześniejszym badaniu obejmującym 441 nieleczonych osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym ( w tym 179 nigdy nie poddawanych terapii, a u 262 chorych terapia została przerwana na czas badania) nie wykazano wpływu polimorfizmu rs699 ani rs4762 genu angiotensynogenu na wzrost sztywności aorty z wiekiem [143]. Jego autorom jednakże zarzucano, że niepowodzenie w wykazaniu istotnej korelacji mogło być związane z zakłócającymi efektami leczenia przeciwnadciśnieniowego. Sytuacja, w której chorzy na nadciśnienie tętnicze nie otrzymują terapii

lub przerywają ją na czas wykonania badań wydaje się być sztucznie stworzona, bo chociaż w populacji polskiej według danych statystycznych aż 37% kobiet i 52% mężczyzn z postawioną diagnozą, nie poddaje się terapii [5]. To liczba ta systematycznie spada, wraz z rosnącą świadomością społeczną. W przyszłości dla klinicystów ważne będzie jak poszczególne polimorfizmy układu RAAS wpływają na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy są poddawanych terapii. Biorąc pod uwagę, że wyniki badań w kwestii wpływu polimorfizmu rs699 na nadciśnienie tętnicze i na terapię pozostają niespójne oraz kontrowersyjne, do ich interpretacji należy podejść ostrożnie, a w przyszłości przeprowadzić dalsze badania, celem weryfikacji różnych hipotez.

W tym badaniu u homozygot CC występowało wyższe ciśnienie tętna w polimorfizmie rs5182 receptora 1 angiotensyny II w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze, leczonych farmakologicznie. Obecność allelu T wiązała się natomiast z niższą, korzystniejszą rokowniczo wartością ciśnienia tętna.

We wcześniejszych badaniach allel C i genotypu CC był związany z nadciśnieniem tętniczym. Nie przeprowadzono jednakże badań odnośnie wpływu polimorfizmu rs5182 na wartość ciśnienia tętna ani sztywność naczyniową, mierzoną innymi metodami. Wyższa wartość ciśnienia tętna występująca w tym badaniu u homozygot CC, sugerowałaby ich gorszą odpowiedź na terapię, co koreluje z zaobserwowanym wcześniej w tej podgrupie wyższym ciśnieniem skurczowym, a tym samym jego patologicznym wpływem na sztywnienie ścian naczyń. Mogłoby to sugerować, że homozygoty CC narażone są na większe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, pomimo leczenia.

Wcześniejsze badania wykazały, że jedna kopia allelu C w locus rs5182 powodowała jedynie graniczne zwiększone ryzyko wystąpienia udaru u osób przyjmujących  $\beta$ -blokery w porównaniu z homozygotami TT, leczonych tą grupą leków, która jednakże nie była statystycznie istotna, a ograniczeniem pozostawała liczebność grupy badanej. Co ciekawe, w innym badaniu, genotypy CT

/ CC wiązały się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia zawału serca u osób leczonych inhibitorami ACE [113]. Istnieją także doniesienia naukowe, w których genotypy CT miały wyższe poziomy angiotensyny II zarówno w grupie otrzymującej kaptopryl jak i w grupie bez tego leku w badaniu przeprowadzonym na 250 pacjentach z ostrym zespołem wieńcowym, którzy byli leczeni zgodnie z wytycznymi. Genotypy CC okazał się być w tamtym badaniu genotypem ochronnym, bo poziom angiotensyny II w grupie leczonej ACEI był niższy w porównaniu do grupy nieleczonej. Genotypy CT oraz TT zostały przez autorów określone jako genotypy ryzyka [101]. We wspomnianym powyższej badaniu nie uwzględniono jednakże innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (poziom cholesterolu, otyłość, palenie tytoniu), występowania nadciśnienia tętniczego i dodatkowo stosowanej farmakoterapii, które mogły mieć wpływ na wyniki i rokowanie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Aby określić wpływ genotypu w locus rs5182 na odpowiedź na terapię oraz sztywność naczyń, niezbędne są dalsze badania.

W tym badaniu homozygoty AA w polimorfizmie rs5186 receptora 1 angiotensyny II cechowało niższe ciśnienie tętna w grupie chorych na nadciśnienie, leczonych farmakologicznie. Obecność allelu C powodowała zwiększenie różnicy pomiędzy ciśnieniem skurczowym, a rozkurczowym. We wcześniejszych badaniach w populacji obejmującej 441 nieleczonych osób z nadciśnieniem ( w tym 179 nigdy nie poddawanych terapii) wykazano wpływ polimorfizmów A1166C na wzrost sztywności aorty z wiekiem [143]. Polimorfizm A1166C receptora angiotensyny II typu 1 (AT1-R) okazał się być niezależnym wyznacznikiem sztywności aorty. Nosiciele allelu C wykazywali wyższe wartości wyjściowe prędkości fali tętna niż homozygoty AA. Pod wpływem perindoprylu zaobserwowano większe zmniejszenie prędkości fali tętna u nosicieli allelu C niż u homozygot AA. Odwrotne zjawisko zaobserwowano natomiast w przypadku stosowania nitrendypiny [144]. Zarówno ciśnienie tętna, jak i prędkość fali tętna zaliczane są do wskaźników sztywności tętnic. Wartość prędkości fali tętna większa lub równa 10m/s potwierdza istnienie zwiększonej sztywności tętnic i jest tak jak ciśnienie tętna, wskaźnikiem bezobjawowych



powikłań narządowych u chorych z nadciśnieniem. Z uwagi na skrajnie różne efekty odpowiedzi na leki hipotensyjne, wymagane są dalsze badania odnośnie związku polimorfizmu rs5186 ze zwiększonym ciśnieniem tętna oraz odpowiedzią na terapię. Gdyby takie zależności zostały wykazane na większej grupie badanej, mogłoby to skutkować w przyszłości indywidualizacją terapii, w zależności od genotypu, a tym samym unikanie pewnych grup leków u niektórych chorych.

W polimorfizmie rs179998 syntetazy aldosteronu obecność allelu C okazała się być w tym badaniu niezależnym czynnikiem predykcji wyższego ciśnienia tętna w grupie chorych poddawanych farmakoterapii, co było zgodne z obserwacjami z wcześniejszych badań, w których allel C okazał się być istotną determinantą sztywności tętniczej [143]. Allel C okazał się być związany ze zwiększoną sztywnością tętnic także w badaniu przeprowadzonym na 216 osobach pochodzenia europejskiego, u których (jeżeli było stosowane), zaprzestano leczenie lekami obniżającymi ciśnienie na co najmniej 21 dni przed przeprowadzeniem pomiaru prędkości fali tętna (*pulse wave velocity*) [145]. Allel C przez niektórych autorów jest uważany za marker genetyczny nadciśnienia z niskim poziomem reniny, gdyż wykazano jego związek z nadciśnieniem, ale nie poziomem aldosteronu w osoczu [116]. Gdyby założyć, że to właśnie allel C w locus rs179998, jak sugerują niektóre doniesienia naukowe, jest związany z nadciśnieniem tętniczym, wówczas należałoby wyciągnąć wniosek, że jego nosicielstwo jest również związane z gorszą odpowiedzią na leczenie, większą sztywnością naczyniową, a tym samym gorszym rokowaniem w kwestii wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych pomimo stosowanej terapii. Doniesienia naukowe i w tym względzie nie są jednak spójne. W badaniu przeprowadzonym na 131 chorych z długo trwającym nadciśnieniem, którzy byli leczeni farmakologicznie, z wyłączeniem diuretyków i stosowali dietę z wysoką zawartością sodu, wykazało ochronny wpływ allelu C na remodeling ściany naczyniowej. Autorzy badania wysuwają hipotezę, że zależność między proksymalną reabsorpcją sodu a rozwojem sztywności tętnic zależy od kontekstu genetycznego wybranych

polimorfizmów genetycznych układu RAAS, niezależnie od ciśnienie tętnicze [146]. Oznacza to, że wpływ wariantów allelicznych polimorfizmu CYP11B2 C-344T na parametry sztywności tętniczej zależy w dużej mierze od dodatkowych czynników. Należałoby sprawdzić również jak nosiciele allelu C odpowiadają na terapię diuretykami.

Gdyby jednak przyjąć hipotezę, że to nosiciele allelu T mają predyspozycję do nadciśnienia tętniczego, mając większą reninową aktywność osocza, co przekłada się na wyższy poziom aldosteronu, prowadzący do zwiększonej sztywności naczyniowej, wówczas należałoby założyć, że jego występowanie, chociaż jest pierwotnie czynnikiem niekorzystnym rokowniczo, to w przypadku stosowania terapii występuje lepszą odpowiedź na leczenie, zmniejszając ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. W tym badaniu w przypadku homozygot TT chorych na nadciśnienie tętnicze i leczonych farmakologicznie ciśnienie tętna przyjmowało niższe, korzystniejsze wartości, co również wiązało się z faktem, że homozygoty TT miały niższe ciśnienie skurczowe (dzienne i nocne), a obecność allelu T wiązała się z niższym skurczowym ciśnieniem tętniczym w czasie godzin nocnych u chorych poddawanych leczeniu. Według badań wskaźniki sztywności tętniczej są wyższe wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym z wysokimi poziomami aldosteronu w surowicy i moczu, a aktywacji RAAS w nadciśnieniu pierwotnym towarzyszy wzrost sztywności tętniczej [147]. U homozygoty TT występuje 63,3% większa aktywność reninowa osocza, co przekłada się na wyższy poziom aldosteronu. Biorąc pod uwagę rolę tego hormonu w patomechanizmie powstawania zmian strukturalnych w ścianach naczyń, można założyć, że u homozygot TT wskaźniki sztywności tętnic będą różniły się w porównaniu do innych genotypów. Jednocześnie można założyć, że w przypadku leczenia lekami wpływającymi bezpośrednio na system RAAS (ACEI, sartany) oraz poprzez pośrednie mechanizmy, proces ten zostanie zahamowany. Z drugiej strony należy pamiętać, że inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensyny nie hamują w pełni układu renina-angiotensyna-aldosteron. Okazuje się, że u części pacjentów poziom aldosteronu w osoczu jest

podwyższony pomimo leczenia, a zjawisko to, zwane „ucieczką aldosteronu” lub „przełomem aldosteronu” [148]. Według niektórych autorów homozygoty TT mogą być bardziej podatne na ten fenomen [149]. Jedynymi znanymi obecnie lekami, które w pełni hamują zjawisko „ucieczki aldosteronu” jest połączenie blokera receptora 1 dla angiotensyny II walsartanu z prolekiem, sakubitrylem, będącym inhibitorem neprylizyny, które należy do nowej grupy leków antagonistów receptora angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (ARNI) [150]. W innym badaniu u homozygot TT wykazano wyższe stężenie aldosteronu w osoczu podczas leczenia spironolaktonem (konkurencyjny antagonistą aldosteronu) w porównaniu do nosicieli allelu C i homozygot TT, nie poddawanych leczeniu [115]. Aby jednoznacznie ustalić ten związek wymagane są jednak dalsze badania, w tym badania odnośnie wpływu polimorfizmu rs1799998 na skuteczność leczenia poszczególnymi grupami leków.

Trudności w interpretacji wyników badań przysparza również fakt, że sam wpływ polimorfizmu rs1799998 na sztywność naczyń także pozostaje kontrowersyjny. W większej populacji obejmującej 441 nieleczonych osób ( w tym 179 nigdy nie poddawanych terapii) z nadciśnieniem tętniczym, w tej samej grupie, w której wykazano wpływ polimorfizmów A1166C na wzrost sztywności aorty z wiekiem, nie udowodniono tego wpływu w przypadku polimorfizmu syntetazy aldosteronu rs1799998 [143]. W badaniu Framingham Heart Study z 2005 roku nie udowodniono natomiast wpływu polimorfizmu rs1799998 na poziom aldosteronu. Jednocześnie wykazano, że zwiększone ciśnienie tętna, wysokie wydalanie sodu z moczem, stan po menopauzie (bez hormonalnej terapii zastępczej) i choroby układu krążenia były związane z niższymi wartościami aldosteronu w surowicy. Zmienne kliniczne związane z wyższym poziomem aldosteronu w surowicy obejmowały płęć żeńską, leczenie moczopędne oraz wyższy stosunek cholesterolu całkowitego i lipoprotein o wysokiej gęstości [151]. Niewątpliwie wpływ wariantów allelicznych polimorfizmu CYP11B2 C-344T na parametry sztywności tętniczej zależy w dużej mierze od dodatkowych czynników modulujących, co wymaga weryfikacji w dalszych badaniach.

#### **6.4. Badane polimorfizmy SNP układu RAA a zmienność ciśnienia krwi**

Zwiększona zmienność ciśnienia tętniczego, niezależnie od jego średniej wartości, związana jest z większym ryzykiem rozwoju powikłań narządowych oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [37]. Im wyższe wartości ciśnienia tętniczego, tym wyższa jest jego zmienność. Zwiększona zmienność ciśnienia tętniczego wydaje się być obiecującym parametrem prognostycznym oraz patofizjologicznym i może być potencjalnym celem leczenia farmakologicznego w przyszłości [42]. Zmienność ciśnienia tętniczego może dotyczyć różnych okresów obserwacji. Wykazano, że zmienność ciśnienia tętniczego pomiędzy wizytami wiąże się z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, wykraczającymi poza wpływ samego średniego ciśnienia krwi. Zmienność ciśnienia krwi określona przez monitorowanie ciśnienia krwi w domu i pomiary ABPM jest związana z chorobowością i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. Stwierdzono, że zmienność ciśnienia tętniczego w ciągu dnia jest istotnie związana ze zwiększonym ryzykiem udaru i umieralności z powodu chorób układu krążenia [152]. Spekuluje się, że skurczowa zmienność ciśnienia odzwierciedla przede wszystkim sztywność naczyń i procesy starzenia, podczas gdy rozkurczowa zmienność ciśnienia ma inne podłoże patofizjologiczne, takie jak na przykład upośledzona funkcja autonomiczna ze zwiększoną aktywnością współczulną i dysfunkcją śródbłonna [42].

Aby móc szerzej stosować ten parametr w praktyce klinicznej, ważne jest określenie wpływających na niego czynników. Dokładne mechanizmy odpowiedzialne za zmienność ciśnienia tętniczego nie są w pełni poznane, ale według niektórych autorów tym zjawisku uczestniczą czynniki behawioralne, nerwowe, odruchowe i humoralne. Wczesniejsze badania wykazały wpływ wieku, płci i tętna, a także kilka czynników środowiskowych związanych z 24-godziną zmiennością ciśnienia, na którą wpływa spożycie alkoholu, temperatura, zmiany sezonowe i w aktywność [153].

Układ RAS także może się w niewielkim stopniu przyczyniać się do krótkoterminowej zmienności ciśnienia krwi u osób z nadciśnieniem tętniczym [152]. Przewlekły wzrost produkcji angiotensyny II uszkadza ścianę naczyń, powodując sztywność tętnic i zmienność ciśnienia krwi [154]. Nadciśnieniu tętniczemu wywołanemu ciągłą infuzją angiotensyny II towarzyszyła zwiększona zmienność ciśnienia u szczurów, i zakłada się, że efekt ten był przynajmniej częściowo niezależny od uniesienia ciśnienia. Jednakże według badań, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub bloker receptora angiotensyny niekoniecznie przewyższa inne klasy leków przeciwnadciśnieniowych w zmniejszaniu zmienności ciśnienia, co sugeruje mniej aktywną rolę RAS w zwiększonej zmienności ciśnienia u ludzi [155]. W niektórych z wcześniejszych doniesień naukowych zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego była zmniejszona przez antagonistów kanału wapniowego i tiazydowe leki moczopędne, natomiast  $\beta$ -blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensyny powodowały jej zwiększenie [156]. Stosowania niektórych leków wywołuje jatrogenny wzrost zmienności ciśnienia. Niektórzy autorzy zalecają w związku z tym unikania podawania krótko działających leków obniżających ciśnienie [42]. Nie ma jednak wystarczających informacji na temat związku między czynnikami genetycznymi a zmiennością ciśnienia.

W tym badaniu na zmienność ciśnienia tętniczego wpływał polimorfizm genu angiotensynogenu rs5049 i receptora 1 dla angiotensyny II rs5186 w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, leczonych farmakologicznie.

Zaobserwowano wyższą zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego podczas 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego u homozygot GG w polimorfizmie rs5049. Obecność allelu A natomiast powodowała niższą zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego w tej grupie chorych [157]. We wcześniejszych badaniach ciśnienie tętnicze w ciągu dnia i w ciągu 24 godzin w ABPM u homozygot AA i heterozygot AG leczonych telemisartanem było istotnie niższe w porównaniu z pacjentami z genotypem GG. Poziom angiotensynogenu w osoczu u homozygot

AA i heterozygot AG, którzy otrzymali telmisartan, był również nieznacznie zmniejszony w porównaniu z genotypem GG, ale różnice nie osiągnęły statystycznie istotnego. Okazuje się, że polimorfizm G217A jest związany z odpowiedzią hipotensyjną na telmisartan, ale nie na walsartan, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, co może korelować z efektem agonisty, jaki telmisartan wywiera przez C/EBP $\alpha$  na receptory aktywowane przez proliferatory peroksysonów, biorące udział w procesie transkrypcji genów [157]. Brakuje innych doniesień naukowych na temat związku polimorfizmu rs5049 ze zmiennością ciśnienia krwi, a także jego wpływu na leczenie innymi grupami leków. Gdyby późniejsze badania potwierdziły hipotezę, że homozygoty GG mają zwiększoną zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego, byłaby to grupa pacjentów o zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym, wymagających objęcia szczególnym monitoringiem.

W tym badaniu obecność allelu A w locus rs5186 genu receptora 1 dla angiotensyny II była związana z wyższą zmiennością ciśnienia skurczowego w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, leczonych farmakologicznie w 24-godzinnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego. We wcześniejszych badaniach wykazano, że polimorfizm A1166C nie wpływa na zmienność ciśnienia tętniczego pomiędzy wizytami lekarskimi w badaniu przeprowadzonym na 427 osobach z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, leczonych farmakologicznie [158]. Zależności zmienności ciśnienia tętniczego i polimorfizmu rs5186 nie udało się również wykazać w badaniu, do którego włączono 144 nieleczonych pacjentów i 204 pacjentów, którzy stosowali leki modyfikujące ciśnienie tętnicze, a ciśnienie mierzone było za pomocą ABPM.

Wykazana w tym badaniu zależność może wynikać ze zbyt małej liczebności grupy badanej, która wynosiła 52 osoby. Aby jednoznacznie zweryfikować wpływ polimorfizmu A1166C należy przeprowadzić dalsze badania.

Z uwagi na wartość prognostyczną zmienności ciśnienia, będzie ona stanowiła w przyszłości przedmiot zainteresowania klinicystów. Badania nad wpływem stosowanej terapii na wartość tego

parametru, w połączeniu z badaniem czynników genetycznych przyczynią się do optymalizacji i indywidualizacji leczenia, a w rezultacie do poprawy rokowania.

### **6.5. Badane polimorfizmy SNP układu RAA a funkcja śródbłonka naczyniowego**

Śródbłonek naczyniowy uważany jest za organ parakryny, odpowiedzialny za utrzymanie homeostazy naczyniowej. Reguluje procesy zwężania i rozszerzania ścian naczyń, koagulację, fibrylizację, proliferację komórek mięśni gładkich, a także adhezję komórek i angiogenezę, pełniąc kluczową rolę w fizjologii naczyń krwionośnych oraz w patofizjologii chorób. Zaburzenie czynności śródbłonka pełni istotną rolę w progresji miażdżycy i w subklinicznym uszkodzeniu narządów docelowych obserwowanych w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym. Coraz więcej badań powstaje na temat diagnozowania dysfunkcji śródbłonka u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Zaburzenie funkcji endotelium wydaje się być obiecującym celem terapeutycznym w przyszłości [159]. Nadciśnienie tętnicze pierwotne jest związane z wadliwym szlakiem wytwarzania działającego wazodylatacyjnie NO w komórkach śródbłonka, upośledzoną odpowiedzią na egzogenny tlenek azotu, a także ze zwiększonym stresem oksydacyjnym i w wyniku tego wygaszaniem działania NO. Zmniejszona biodostępność tlenu azotu powoduje utratę właściwości ochronnych śródbłonka oraz ekspresję czynników prozapalnych, promiażdżycowych i prozakrzepowych w naczyniach, co jest związane bezpośrednio z powikłaniami nadciśnienia pierwotnego, takimi jak zwiększona aktywacja płytek krwi i zwiększone ryzyko zakrzepicy.

Układ RAAS także ma udział w powstawaniu dysfunkcji śródbłonka. Angiotensyna II indukuje peroksydację lipidów i powoduje stres oksydacyjny w komórkach śródbłonka poprzez aktywację receptora AT1 [160]. Leki obniżające ciśnienie tętnicze mogą wpływać korzystnie także na ten patomechanizm. ACEI i sartany poprawiają funkcję śródbłonka dzięki hamowaniu wpływu angiotensyny II. Antagoniści kanału wapniowego, mają działanie przeciwutleniające, wpływając

dzięki temu korzystnie na endotelium.  $\beta$ -blokery trzeciej generacji, takie jak nebiwolol i karwedilol także, poprawiają funkcję śródbłonna u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [161].

Badanie FMD jest nieinwazyjną metodą mierzącą biodostępności tlenku azotu (NO), odzwierciedlającą funkcję śródbłonna. Może być użytecznym narzędziem klinicznym do identyfikacji dysfunkcji naczyń przed ich subklinicznym uszkodzeniem u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Konieczne są jednak badania prospektywne w dużych kohortach, aby potwierdzić wartość FMD w przewidywaniu ryzyka chorób układu krążenia i profilaktyce [159]. W tym badaniu w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, leczonych farmakologicznie, wpływ na funkcję śródbłonna naczyniowego mają polimorfizmy SNP rs699, rs5182, rs5186 i rs1799998 w układzie RAA.

U homozygot CC w locus rs699 wskaźnik FMD przyjmował wyższe, korzystniejsze wartości w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, leczonych farmakologicznie. Obecność allelu T wiązała się natomiast z niższą wartością wskaźnika FMD, co wskazywało na upośledzenie funkcji śródbłonna u tych pacjentów. Obecność allelu T była także związana z wyższym ciśnieniem skurczowym oraz wyższym ciśnieniem tętna, co tworzy spójny obraz występowania niekorzystnych rokowniczo czynników w tej podgrupie, pomimo stosowanej farmakoterapii. Angiotensyna II indukuje peroksydację lipidów i powoduje stres oksydacyjny w komórkach śródbłonna poprzez aktywację receptora AT1 uszkadzając śródbłonek i upośledzając wydzielanie tlenku azotu. Pozostaje to w związku z doniesieniami niektórych autorów o występującym u homozygot TT, zwiększonym stężeniu prekursora angiotensyny II, angiotensynogenu, co jest związane z nasiloną aktywnością RAS, a tym samym silniejszym wpływem uszkadzającym na komórki śródbłonna. Wpływ allelu T na dysfunkcję endotelium został potwierdzony we wcześniejszych doniesieniach, w których homozygoty TT miały upośledzoną rozszerzalność naczyń wieńcowych zależną od śródbłonna w porównaniu z osobami o genotypach CC i CT [162]. W badaniu przeprowadzonym na 303 osobach z nadciśnieniem tętniczym I i II stopnia i 165 osobach stanowiących grupę



kontrolną, homozygoty TT miały zmniejszony wskaźnik FMD w porównaniu do pozostałych genotypów, chociaż różnica ta nie osiągnęła statystycznie istotnej różnicy [163]. Biorąc pod uwagę wyniki uzyskane w tym badaniu można wysunąć hipotezę, że nosiciele allelu T znajdują się wyjściowo w niekorzystnej sytuacji pod względem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, a leczenie nie powoduje poprawy w rokowaniu w tej podgrupie. Interpretując wyniki należy wziąć pod uwagę małą liczebność grupy badanej w tym badaniu oraz istniejące kontrowersje w światowych doniesieniach wokół wpływu polimorfizmu rs699 na nadciśnienie tętnicze i odpowiedź na terapię, co stwarza w przyszłości konieczność przeprowadzenia dalszych badań.

Homozygoty CC w locus rs5182 miały niższą różnicę pomiędzy średnicą tętnicy ramiennej po wazokonstrykcji i natywną, co przełożyło się na niższą wartość wskaźnika FMD w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, leczonych farmakologicznie. Genotyp CC w locus rs5182 cechował się wyższym ciśnieniem tętna. Ponieważ zaburzenie funkcji śródbłonna leży w patomechanizmie przebudowy ścian naczyń, którą odzwierciedla tętna ciśnienie, można było spodziewać się, że homozygoty CC będą miały upośledzone wydzielanie tlenu azotu. Obecność allelu T w locus rs5182 była związana z wyższą różnicą średnicy tętnicy ramiennej po wazokonstrykcji i przed w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze, leczonych farmakologicznie, co znalazło swoje odzwierciedlenie w wyższym wskaźniku FMD.

Dotychczas nie przeprowadzono żadnych badań odnośnie wpływu polimorfizmu rs5182 na dysfunkcję śródbłonna, tym samym brakuje również doniesień naukowych o zachowaniu wskaźnika FMD w zależności od genotypu oraz poprawy funkcji endotelium w odpowiedzi na terapię. W badaniu przeprowadzonym na 250 osobach z ostrym zespołem wieńcowym, z których połowa otrzymywała kaptopryl, a druga połowa stanowiła grupę kontrolną, genotyp CT był związany z wyższym stężeniem angiotensyny II w obydwu grupach. Angiotensyna II indukuje peroksydację lipidów i powoduje stres oksydacyjny w komórkach śródbłonna poprzez aktywację

receptora AT1 [160]. Z uwagi na niekorzystny wpływ angiotensyny II na śródbłonek, można by spekulować, że heterozygoty CT powinny mieć niższą wartość wskaźnika FMD, co jednakże nie zostało potwierdzone w tym badaniu. Aby potwierdzić wpływ genotypu w locus rs5182 na funkcję śródbłonka niezbędne są dalsze badania.

U homozygot AA w locus rs5186 występowała wyższa różnica średnicy tętnicy ramiennej po i przed wazokonstrykcją, a wskaźnik FMD przyjmował w wyniku tego wyższe wartości w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, leczonych farmakologicznie. Już sama obecność allelu A okazała się być niezależnym czynnikiem predykcji wyższej, korzystniejszej wartości wskaźnika FMD. Allel C wiązał się natomiast z niższym FMD, co wskazywało na upośledzoną funkcję śródbłonka u jego nosicieli, która nie ulegała poprawie pod wpływem leczenia. Dodatkowo allel C jest związany z większą liczbą miejsc wiązania lub powinowactwem receptora dla angiotensyny II na poziomie komórkowym, co powoduje jej zwiększoną aktywność i może skutkować dysfunkcją śródbłonka, biorącą udział w patomechanizmie wzrostu sztywności naczyń i zwiększeniu IMT, co znalazło potwierdzenie w tym badaniu. We wcześniejszych doniesieniach zaobserwowano związek genotypu CC z pogorszeniem funkcji śródbłonka w docelowych naczyniach PCI i z pooperacyjną restenozą I-stenta w perspektywie długoterminowej w grupie 483 pacjentów z zawałem STEMI [164]. Gdyby hipoteza odnośnie niekorzystnego wpływu allelu C na śródbłonek naczyniowy, nie ulegająca poprawie pod wpływem farmakoterapii została potwierdzona w dalszych badaniach, wówczas jego nosiciele należeliby do grup wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, których należałoby objąć zwiększoną kontrolą.

Homozygoty TT w locus rs1799998 miały wyższą różnicę pomiędzy średnicą tętnicy ramiennej po wazokonstrykcji i natywną, co przełożyło się na wyższy wskaźnik FMD w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, leczonych farmakologicznie. We wcześniejszych badaniach wykazano, że wyższy poziom aldosteronu i wyższy stosunek poziomu aldosteronu do poziomu reniny w osoczu w grupie osób młodych i w średnim wieku, którzy nie przyjmują leków

obniżających ciśnienie, są związane z niższym wskaźnikiem FMD, co dowodzi na upośledzenie funkcji śródbłonna [165]. Istnieją doniesienia o kluczowej roli nadmiernie wytwarzanego aldosteronu i uszkodzeniem endotelium. Hiperaldosteronizm także związany jest ze zmniejszeniem wskaźnika FMD. Znając powyższe zależności można by więc przypuszczać, że homozygoty TT mające większą aktywność reninową osocza, a tym samym wyższy poziom składowych układu RAAS mogą być bardziej podatne na uszkodzenie śródbłonna, co powinno znaleźć odzwierciedlenie w spadku wskaźnika FMD. Jego wyższe, korzystniejsze wartości występujące u homozygot TT w tym badaniu mogłoby sugerować, że chociaż są one pierwotnie predysponowane do uszkodzenia śródbłonna, a tym samym do postępowania miażdżycy oraz występowania powikłań sercowo-naczyniowych, to w ich przypadku terapia okazuje się skuteczna i zmniejsza ryzyko niekorzystnych zdarzeń. Należy również podkreślić, że patologiczna funkcja endotelium bierze także udział w patomechanizmie zwiększonej sztywności naczyń [166]. Wskaźniki sztywności tętniczej są wyższe wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym z wysokimi poziomami aldosteronu w surowicy i moczu, albowiem aktywacja RAAS sprzyja wzrostowi sztywności tętniczej [147]. Mogłoby to sugerować występowanie gorszych parametrów naczyniowych u homozygot TT w locus rs1799998. Jednakże u homozygot TT chorych na nadciśnienie tętnicze i leczonych farmakologicznie ciśnienie tętna przyjmowało niższe, czyli korzystniejsze dla pacjentów wartości, podobnie jak wskaźnik FMD. Mogłoby to być dodatkowym potwierdzeniem na skuteczność terapii lekami nadciśnieniowymi w tej grupie chorych. Teza ta wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach. W tym badaniu allel C związany był z mniejszą różnicą pomiędzy średnicą tętnicy ramiennej po wazokonstrykcji i natywną, a tym samym niższym wskaźnikiem FMD w grupie chorych z nadciśnieniem, poddawanych farmakoterapii, co wskazuje na gorszą funkcję śródbłonna u jego nosicieli. Obecność allelu C była także związana z wyższym skurczowym ciśnieniem tętniczym w ciągu dnia, a także w godzinach nocnych (niezależny czynnik predykcji wyższego skurczowego ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych) pomimo stosowanej

terapii w tym badaniu, co mogło mieć wpływ na funkcję komórek śródbłonna. Gdyby przyjąć hipotezę, że to allel C w locus rs1799998 jest związany z występowaniem nadciśnienia tętniczego, jak sugerują niektóre badania, wówczas wiązałoby się to z gorszą odpowiedzią na terapię, wyższym ciśnieniem tętniczym, które uszkadza endotelium i mniej korzystnym rokowaniem w tej grupie chorych. Potrzebne są jednakże dalsze badania, aby móc wyciągnąć wnioski.

## **6.6. Badane polimorfizmy SNP układu RAA a zmiany w tętnicach dogłowych**

Grubość kompleksu błony środkowej (IMT) oceniana w badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych i/lub obecność blaszek miażdżycowych jest uznanym czynnikiem rokowniczym dla wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, markerem subklinicznej miażdżycy i bezobjawowego uszkodzenia narządów [2]. Nadciśnienie tętnicze jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy. Podwyższone ciśnienie tętnicze dodatkowo zwiększa lokalną aktywność RAS, powoduje zwiększenie grubości kompleksu intima media oraz przyczynia się do wzrostu sztywności ściany naczyń poprzez dysfunkcję śródbłonna. Układ renina-angiotensyna w ścianie tętnicy mogą regulować wzrost komórek mięśni gładkich poprzez miejscowe wytwarzanie angiotensyny II [142]. Wykazano, że angiotensyna II stymuluje proliferację i migrację komórek mięśni gładkich naczyń, powodując grubienie błony wewnętrznej [15]. Do innych ogólnie znanych czynników wpływających na grubość kompleksu intima media należy dysglikemia, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość, a do rzadszych ekspozycja na promieniowanie i polimorfizmy genetyczne. Ponieważ przyjmuje się, że istnieją różnice między siłą ścinającą przepływającej krwi między lewą i prawą tętnicą szyjną wspólną, istnieją także różnice w pomiarach, a tym samym oba naczynia mogą wykazywać różne wartości prognostyczne dla incydentów sercowo-naczyniowych. Statystycznie istotne różnice pojawiły się dla pomiarów IMT między zdrową grupą kontrolną, a grupą obciążoną chorobami naczyniowo-sercowymi, zarówno po lewej, jak i po prawej stronie. Konieczne są jednakże dalsze badania, aby potwierdzić te zależności [167].

Celem monitorowania grubości kompleksu intima media jest identyfikacja oraz leczenie pacjentów z grupy ryzyka przed wystąpieniem zdarzenia sercowo-naczyniowego, a także wykorzystanie regresji IMT jako biomarkera do oceny skuteczności terapii [168]. Stosowanie leków blokujących aktywność RAS (ACEI, blokery receptora 1 dla angiotensyny II) powoduje obniżenie ciśnienia krwi, zmniejszenie sztywności tętnic, odwrócenie dysfunkcji śródbłonka przez zwiększenie poziomów NO, a także zmniejszenie uszkodzenia narządów. Komórki progenitorowe śródbłonka migrują do dysfunkcyjnego śródbłonka w celu ułatwienia naprawy śródbłonka, co jest upośledzone u pacjentów z miażdżycą, a ulega poprawie w czasie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny. Antagoniści kanału wapniowego oraz  $\beta$ -blokery wpływają korzystnie na kompleks IMT. Podobny efekt działania mają statyny [168].

W tym badaniu w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze, leczonych farmakologicznie, w kontekście wpływu na morfologię tętnic szyjnych znaczenie miały polimorfizmy SNP rs4762, rs5051, rs699, rs5182, rs5186 i rs1799998 w układzie RAA.

Obecność allelu T w locus rs4762 genu angiotensynogenu była związana z niższym odsetkiem nieistotnych zwężeń w tętnicach szyjnych w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze, leczonych farmakologicznie. We wcześniejszych doniesieniach polimorfizm rs4762 nie był związany z postępem miażdżycy tętnic szyjnych u słoweńskich pacjentów z cukrzycą typu 2 [169]. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy polimorfizmem rs4762, a wystąpieniem choroby niedokrwiennej serca, definiowanej jako zwężenie co najmniej 50% w co najmniej jednej dużej tętnicy wieńcowej, ani z nasileniem miażdżycy tętnic wieńcowych zdefiniowano w systemie punktowym Gensini [170]. Poza tym dotychczas nie przeprowadzono innych badań, które sprawdzałyby wpływ polimorfizmu T174M na funkcję śródbłonka naczyniowego, lub grubość kompleksu IMT. Z uwagi na fakt, że angiotensyna II bierze udział w niekorzystnym remodelingu ściany naczyniowej oraz grubieniu kompleksu IMT, u nosicieli allelu T, którzy mają wyższy poziom angiotensynogenu w osoczu, można spodziewać się niekorzystnych zmian naczyniowych.

Biorąc pod uwagę stosowaną terapię, może okazać się ona skuteczniejsza u osób, które mają allel T w locus rs4762. Aby zweryfikować powyższe hipotezy konieczne są badania na większej grupie.

W tym badaniu obecność allelu G w locus rs5051 genu angiotensynogenu była związana z wyższą grubością kompleksu IMT po stronie prawej. U nosicieli tego allelu występowało także pomimo stosowanej farmakoterapii, wyższe skurczowe i średnie ciśnienie tętnicze dzienne, co miało przełożenie na średnie ciśnienie tętnicze, które także w tej podgrupie było wyższe. Ponieważ skurczowe ciśnienie tętnicze jest liniowo i stale związane z wyższą wartością IMT w tętnicach szyjnych, zarówno u osób z nadciśnieniem tętniczym, jak i bez nadciśnienia, można było spodziewać się u nosicieli allelu G w locus rs5150 zwiększenia grubości kompleksu IMT [171].

We wcześniejszym badaniu przeprowadzonym na grupie zdrowych mężczyzn wariant genetyczny G-6A genu angiotensynogenu w sposób recesywny modulował związek między ciśnieniem krwi a kompleksem IMT u młodych dorosłych. Co ciekawe w wieloczynnikowej analizie regresji, która obejmowała status allelu G (nosiciele, w porównaniu z osobami nie będącymi nosicielami) wraz z płcią, wiekiem, średnim ciśnieniem tętniczym, BMI, lipidogramem, wskaźnikiem HOMA, paleniem tytoniu i rasą, średnie ciśnienie tętnicze krwi było znaczące i niekorzystnie związane z IMT tętnicy szyjnej wspólnej u osób nie będących nosicielami allelu G [172]. Na wyniki tego badania niewątpliwie mógł mieć wpływ dobór grupy badanej, w której skład wchodził młodzi i nie obciążeni wywiadem chorobowym mężczyźni i nie poddawani farmakoterapii. Wykazano, że allel A był istotnie związane ze zwiększeniem IMT u kobiet, ale nie u mężczyzn ani całej populacji. Zależność ta jest wiązana z wiekiem i jest istotna w grupie wiekowej powyżej 53 lat, ale nie w grupie młodszej [15]. Według niektórych badań wariant A, związany z wyższym stężeniem angiotensynogenu, co mogłoby przekładać się na zwiększoną aktywność lokalnego układu RAS i zwiększenie grubości kompleksu IMT. Nie można wykluczyć, że allel A, chociaż pierwotnie wiąże się z niekorzystnym wyższym stężeniem angiotensynogenu, to pod wpływem leczenia jego nosiciele znajdują się w korzystniejszej sytuacji pod względem ryzyka powikłań sercowo

naczyniowych. Wpływ allelu A na kompleks IMT u pacjentów przyjmujących leki hamujące powstawanie patologicznych zmian w naczyniach wymaga weryfikacji w dalszych badaniach.

W grupie chorych na nadciśnienie tętnicze, leczonych farmakologicznie u homozygot CC w locus rs699 grubość kompleksu IMT była mniejsza po stronie prawej, natomiast allel T był związany z większą grubością IMT, w tym po stronie prawej. Allel T był również związany z wyższym ciśnieniem skurczowym, większą sztywnością naczyniową wyrażoną za pomocą ciśnienia tętna oraz gorszą funkcją endotelium, którą odzwierciedlał niższy wskaźnik FMD, co sugeruje, że nosiciele allelu T są w grupie podwyższonego ryzyka dla występowania powikłań sercowo-naczyniowych, pomimo stosowania farmakoterapii.

We wcześniejszych badaniach nie znaleziono jednak dowodów, że polimorfizm rs699 był związany z grubością błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej w grupie osób w średnim wieku, nieobciążonych wywiadem sercowo-naczyniowym. Brak wykazanej zależności mógł wynikać z faktu, że osoby badane były zdrowe i nie przyjmowały żadnych leków mogących wpływać na kompleks IMT [173]. Jednakże w badaniu, do którego włączono 98 wcześniej nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym rasy białej w wieku 24–80 lat, zaobserwowano większą grubość IMT u homozygot TT w porównaniu do homozygot CC, przy czym pomiar wykonywany był wyłącznie po stronie prawej. Zmniejszenie IMT tętnicy szyjnej po leczeniu przeciwnadciśnieniowym było znacząco wyższe u pacjentów z genotypem TT niż u pacjentów z genotypem CC, pomimo podobnego obniżenia ciśnienia krwi i niezależnie od typu leku (enalapryl-inhibitor ACE lub celiprolol-  $\beta$ -bloker). Heterozygoty CT miały pośrednie zmniejszenie IMT tętnicy szyjnej pod wpływem leczenia [142]. Aby wyciągnąć dalsze wnioski w przyszłości należałoby przeprowadzić badania na większej grupie pacjentów, biorąc również pod uwagę przyjmowane przez nich leki oraz ich mechanizmy działania na układ RAS.

U homozygot CC w locus rs5182 genu receptora 1 dla angiotensyny II z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, leczonych farmakologicznie, grubość kompleksu IMT była wyższa, w tym

po stronie prawej, natomiast allel T był związany z mniejszą grubością IMT, w tym po stronie prawej. Genotyp CC w locus rs5182 cechował się także wyższym ciśnieniem skurczowym, większym ciśnieniem tętna, a także niższą wartością wskaźnika FMD, co tworzy spójny obraz niekorzystnych rokowniczo zmian dla pojawienia się incydentów sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych, pomimo stosowanej terapii. Podwyższone ciśnienie tętnicze zwiększa lokalną aktywność RAS i powoduje zwiększenie grubości IMT. Okazuje się, że skurczowe ciśnienie tętnicze jest liniowo i stale związane z wyższą wartością IMT w tętnicach szyjnych, zarówno u osób z nadciśnieniem tętniczym, jak i bez nadciśnienia, co sugeruje szkodliwy wpływ ciśnienia krwi na drzewo naczyniowe przed jawnym nadciśnieniem tętniczym. Jednocześnie można się spodziewać szkodliwego wpływu wyższych wartości ciśnienia, które jeszcze mieszczą się w granicach normy na kompleks intima media u osób z nadciśnieniem tętniczym, poddawanych terapii [171]. Zależność ta tłumaczy większą grubość kompleksu IMT u homozygot CC, u których występowało także wyższe ciśnienie skurczowe i średnie ciśnienie tętnicze, pomimo stosowanego leczenia. Dysfunkcja śródbłonna przyczynia się do zwiększenia grubości kompleksu intima media, co było widoczne w tym badaniu, ponieważ u homozygot CC występował niższy wskaźnik FMD oraz grubość IMT była większa. Dotychczas nie przeprowadzono żadnych badań odnośnie wpływu genotypu w locus rs5182 na grubość kompleksu intima media. Brakuje również doniesień odnośnie regresji IMT jako biomarkera do oceny skuteczności terapii w kontekście polimorfizmu C573T. Gdyby dalsze obserwacje były zgodne z tym badaniem, wówczas genotyp CC należałby do grupy podwyższonego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, które może nie zmniejszyć się pod wpływem stosowanej terapii.

U homozygot AA w locus rs5186 genu receptora 1 dla angiotensyny II z nadciśnieniem tętniczym, leczonych farmakologicznie grubość kompleksu IMT była mniejsza, w tym po stronie prawej w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze, leczonych farmakologicznie. Obecność allelu A



była związana z niższym odsetkiem nieistotnych zwężeń w tętnicach szyjnych. W tym badaniu allel C w locus rs5186 był natomiast związany z wyższym IMT, w tym po stronie prawej i lewej.

Na zwiększenie IMT ma wpływ działanie lokalnego układu RAS na ściany naczyń, która u nosicieli allelu C jest nasiloną z uwagi na większą liczbę miejsc wiązania lub zwiększone powinowactwo receptora dla angiotensyny II, co tłumaczyłoby zależności zaobserwowane w tym badaniu.

We wcześniejszych doniesieniach polimorfizm A1166C nie wykazał istotnego związku ze grubością IMT oraz występowaniem blaszek miażdżycowych, w tym w badaniu przeprowadzonym w populacji australijskiej, z której wykluczono osoby poddane zabiegowi na tętnicy szyjnej [15]. Rozbieżność w wynikach może być spowodowana liczebnością grupy badanej, a także jej doborem (różnice populacyjne, wywiad chorobowy, różnice w stylu życia), co wymaga w przyszłości weryfikacji.

Z uwagi na fakt, że allel C związany był również z wyższym ciśnieniem skurczowym i średnim ciśnieniem tętniczym, większym ciśnieniem tętna oraz niższym wskaźnikiem FMD pomimo stosowania farmakoterapii u chorych na nadciśnienie tętnicze, stawia to jego nosicieli w grupie podwyższonego ryzyka pod względem występowania powikłań sercowo-naczyniowych. Jednakże niezbędne są badania na większej grupie celem potwierdzenia tej hipotezy.

Homozygoty TT w locus rs1799998 miały mniejszą grubość kompleksu IMT po stronie prawej i po stronie lewej w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych farmakologicznie. Obecność allelu C była związana z wyższym wskaźnikiem IMT, po stronie prawej i po stronie lewej. Allel C okazał się być niezależnym czynnikiem predykcji wyższej wartości IMT. Biorąc pod uwagę, że był on związany również z wyższym ciśnieniem tętna oraz niższym wskaźnikiem FMD w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, poddanych terapii, sugeruje to jego związek z występowaniem czynników niekorzystnych rokowniczo dla występowania incydentów sercowo-naczyniowych pomimo stosowania leczenia. Występowanie allelu C wiązało się także z wyższymi wartościami ciśnienia skurczowego zarówno w godzinach dziennych, jak i w czasie spoczynku oraz

okazało się być niezależnym czynnikiem predykcji wyższego nocnego ciśnienia skurczowego pomimo stosowanego leczenia obniżającego ciśnienie. Według badań wartość ciśnienia skurczowego obok wieku i płci jest ważnym predyktorem dla grubości kompleksu IMT tętnicy szyjnej, natomiast wiek, płeć, ciśnienie rozkurczowe oraz trójglicerydy są ważnymi predyktorami dla obecności blaszki miażdżycowej [174]. Można się więc było spodziewać, że nosiciele allelu C będą mieli także wyższą grubość kompleksu IMT. Podwyższone ciśnienie tętnicze nasilające działanie lokalnego układu RAS, powoduje uszkodzenie śródbłonka naczyniowego. Zarówno zwiększona sztywność naczyń jak i wzrost grubości kompleksu IMT są związane z dysfunkcją endotelium. Allel C okazał się być niezależnym czynnikiem predykcji wyższej grubości IMT oraz niezależnym czynnikiem predykcji wyższego ciśnienia tętna, cechując się niższą wartością wskaźnika FMD. Występowanie niepomyślnych rokowniczo wskaźników dla powikłań sercowo-naczyniowych w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym w przypadku allelu C są spójne w tym badaniu. Allel C przez niektórych autorów jest uważany za marker genetyczny nadciśnienia z niskim poziomem reniny, gdyż wykazano jego związek z nadciśnieniem tętniczym, ale nie poziomem aldosteronu w osoczu [116]. Nie można wykluczyć, że jego nosicielstwo wiąże się z gorszą odpowiedzią na terapię. Gdyby powyższa teza znalazła potwierdzenie w dalszych obserwacjach, należałoby objąć tą grupę pacjentów specjalnym monitoringiem, skupiając się na szczególnym eliminowaniu innych czynników ryzyka, takich jak dysglikemia, dyslipidemia i otyłość wpływających na grubość IMT. W przyszłości niezbędne są także badania odnośnie wpływu allelu C na odpowiedź na poszczególne grupy leków, co być może spowoduje powstanie osobnych schematów leczenia dla tej grupy chorych. Konieczne są także dalsze badania odnośnie jego wpływu na grubość kompleksu IMT oraz funkcję śródbłonka.

Gdyby jednak założyć, że zgodnie z sugestiami niektórych autorów, to allel T związany jest z nadciśnieniem tętniczym, wówczas należałoby przyjąć, że homozygoty TT, chociaż pierwotnie są w niekorzystnej sytuacji dla występowania dysfunkcją śródbłonka oraz pogrubieniem kompleksu IMT

i pojawienia się incydentów sercowo-naczyniowych, to pod wpływem leczenia, znajdują się w korzystniejszej sytuacji w porównaniu do nosicieli allelu C. Nadciśnienie tętnicze pierwotne, nadciśnienie nerkopochodne i nadciśnienie tętnicze związane z wysokim poziomem aldosteronu oraz reniny jest związane z częstszym występowaniem zmian miażdżycowych tętnic szyjnych i z wyższym ryzykiem udaru mózgu. Występująca u homozygot TT większa aktywność reninowa osocza, będąca najprawdopodobniej adaptacją do braku odpowiedniej odpowiedzi promotora CYP11B2 zawierającego allel T na stymulację poprzez angiotensynę II, jest związana z wyższym poziomem aldosteronu. Powyższe zależności sugerowałyby, że homozygoty TT mogłyby być bardziej predysponowane do występowania pogrubienia kompleksu IMT oraz występowania blaszek miażdżycowych. Według niektórych badań polimorfizm genu CYP11B2 C344T jest związany z progresją powstawania blaszki miażdżycowej [22]. Udowodniono, że genotyp TT i allel T CYP11B2 są związane z udarem niedokrwiennym i miażdżycą tętnic wewnątrzczaszkowych [119,120]. Potrzebne są dalsze badania, aby zweryfikować powyższe hipotezy i ustalić wpływ polimorfizmu rs1799998 na kompleks IMT, a także odpowiedź na leczenie poszczególnych genotypów, co mogłoby w przyszłości pomóc w optymalizacji i indywidualizacji terapii.

## **6.7. Ograniczenia badania**

Istotnym ograniczeniem tego badania jest liczebność grupy badanej (78 pacjentów rasy kaukaskiej, 46 mężczyzn, 32 kobiety), z czego grupę kontrolną stanowiło 26 osób. Z pewnością do interpretacji wyników uzyskanych w tym badaniu należy podchodzić w sposób ostrożny, a jego tezy powinny zostać zweryfikowane, najlepiej w badaniach wielośrodkowych przeprowadzonych na różnych populacjach, które następnie zostaną włączone do metaanaliz. Wyniki wcześniejszych badań odnośnie roli polimorfizmu pojedynczego nukleotydu układu RAAS w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych pozostają często kontrowersyjne, niejednokrotnie sprzeczne, co utrudnia ich interpretację. Pomiary ciśnienia tętniczego, które są w nich wykorzystywane, często

wykonywane są w gabinecie lekarskim co obniża ich wiarygodność. Brakuje standaryzacji warunków przeprowadzania pomiarów, jak również badań, w których wykorzystywane byłoby ABPM.

Na trudności w analizie wyników może mieć wpływ złożoność układu renina-angiotensyna-aldosteron, która jest w dalszym ciągu na etapie poznawania. Cały czas odkrywane są nowe peptydy, jak na przykład angiotensyna 1-12 odkryta w 2006 roku. Odkryto także nowe szlaki metaboliczne, które pozwalają na syntezę angiotensyny II z ominięciem enzymu konwertazy angiotensyny. Również na etapie badań jest rola RAAS w fizjologii człowieka, która daleko wykracza poza regulację ciśnienia krwi oraz poziomu elektrolitów. Okazuje się, że układ ten bierze także udział w procesach poznawczych, powstawania nowotworów, czy też patologii w obrębie gałki ocznej takich jak zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, retinopatia wcześniaków, jaskra oraz zapalenie błony naczyniowej, a leki blokujące RAAS znajdują zastosowanie w leczeniu nie tylko nadciśnienia tętniczego. Czynniki te powodują niegasnące zainteresowanie badaniami nad układem renina-angiotensyna-aldosteron, zmuszają klinicystów do weryfikacji swojej wiedzy oraz otwierają nowe możliwości terapii. Dotychczas badania roli polimorfizmów w rozwoju nadciśnienia tętniczego, powstawania zmian naczyniowych oraz odpowiedzi na terapię przeprowadzane były w różnorodnych populacjach i grupach etnicznych, różniąc się wynikami, co spowodowane mogło być odmienną częstością występowania alleli (przykładowo allel T w locus rs699 występuje częściej w populacji chińskiej, niż kaukaskiej), czynnikami środowiskowymi, takimi jak dieta (spożycie soli, potasu), czy też klimat (zwiększona utrata elektrolitów w klimacie gorącym). Badania wykazały odwrotny związek między spożyciem potasu w diecie a ciśnieniem tętniczym, a randomizowane kontrolowane badania kliniczne udokumentowały, że suplementacja potasem obniża ciśnienie tętnicze, zarówno u osób z nadciśnieniem tętniczym, jak i osób zdrowych [175]. Okazuje się, że liczba alleli C w polimorfizmie A1166C receptora 1 dla angiotensyny II była związana z reakcją skurczowego ciśnienia tętniczego na podaż potasu, powodując jego

zmniejszenie. Polimorfizmy pojedynczych nukleotydów mogły powstać jako różnice przystosowawcze do warunków środowiska (wariant z allelem A w locus rs5051 występuje z większą częstością a Afryce, co według hipotez może być związane z panującym tam klimatem tropikalnym, zmuszającym organizmy do większej oszczędności sodu w porównaniu do klimatu umiarkowanego).

Aby udoskonalić badania nad wpływem polimorfizmów RAAS na rozwój chorób, w tym nadciśnienia tętniczego należałoby z pewnością uwzględnić czynniki takie jak poziom elektrolitów, dieta, czy też nawet warunki klimatyczne, jak również parametry biochemiczne, takie jak poziom aldosteronu oraz aktywność reninową osocza. W dalszym ciągu brakuje wielu danych, jak chociażby wpływ poszczególnych polimorfizmów RAAS na funkcję śródbłonna naczyniowego, czy też patologiczne zmiany naczyniowe, jak również to co jest najbardziej istotne z klinicznego punktu widzenia, odpowiedzi na terapię i poprawę rokowania dla pacjentów. W dalszym ciągu w sferze badań pozostaje wpływ zmienności ciśnienia tętniczego, uznawanego za nowy czynnik rokowniczy, którego ustabilizowanie staje się jednym z celów leczenia.

Nie można również wykluczyć kompensacyjnego działania polimorfizmów, gdy na przykład osobnik z genotypem TT w locus rs699, cechujący się wyższym poziomem angiotensynogenu we krwi, jednocześnie w locus rs5186 będzie homozygotą AA, która charakteryzuje się słabszym powinowactwem receptora 1 dla angiotensyny II, co w rezultacie może nie wpłynąć na podwyższone ciśnienie tętnicze i rozwój patologicznych zmian naczyniowych.

Z pewnością dalsze badania powinny skupić się nad poszczególnymi grupami leków przeciwnadciśnieniowych, różniących się mechanizmami działania oraz wpływem na regulację i ekspresję genów układu RAAS. Do ich przeprowadzenia celem obiektywizacji wyników można rozważyć wprowadzenie próby podwójnej ślepej. Do oceny sztywności naczyń można również stosować inne wskaźniki, takie jak AASI (*Arterial stiffness parameters derived from ambulatory blood pressure monitoring*), do którego obliczania wykorzystuje się pomiary ABPM.

Badania nad rolą polimorfizmów w powstawaniu chorób, w tym nadciśnienia tętniczego przeżywały swój rozwój w latach 90-tych XX wieku, gdy techniki genetyczne w wielu przypadkach nie były jeszcze doskonałe, gorsza była jakość badań w tym obrazowych, a wiele patomechanizmów na poziomie molekularnym nieodkrytych. W czasach nowoczesnej medycyny należałoby po raz kolejny zweryfikować te wyniki badań. Obecnie nie brakuje także krytycznych głosów nad sensem badania wpływu polimorfizmów pojedynczego nukleotydu na rozwój chorób, gdyż uważa się, że są wynikiem pewnej przemijającej mody. Jednocześnie mówi się o nowych perspektywach związanych z okryciami w dziedzinie genetyki. W dobie indywidualizacji medycyny, gdy istotne staje się spersonalizowane podejście do leczenia, rola polimorfizmów ponownie nabiera znaczenia. Dopiero kolejne dekady pokażą, czy nadzieje pokładane w genetyce w kwestii diagnostyki, rokowania i leczenia chorób sercowo-naczyniowych sprawdzą się, a oznaczanie genotypu wejdzie do standardów stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, czy planowania terapii.

## 7. Wnioski

1. Występowanie nadciśnienia tętniczego może być związane z istnieniem predyspozycji genetycznych wynikających z obecności określonych polimorfizmów typu SNP układu renina-angiotensyna-aldosteron.

1A. Związek z występowaniem nadciśnienia tętniczego mogą mieć polimorfizmy typu SNP w locus rs5182 oraz w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II.

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.

2A. Istnienie określonych polimorfizmów SNP rs699, rs5182, rs5186 i rs1799998 w układzie RAA może predysponować do wyższych wartości ciśnienia tętna; określonych polimorfizmów SNP rs5049 i rs5186 w układzie RAA natomiast do nieprawidłowej zmienności ciśnienia tętniczego w badaniu ABPM u osób chorujących na nadciśnienie tętnicze.

2B. W patogenezie nadciśnienia tętniczego znaczenie w kontekście wpływu na funkcję śródbłonna naczyniowego mogą mieć polimorfizmy SNP rs699, rs5182, rs5186 i rs1799998 w układzie RAA; natomiast w kontekście wpływu na morfologię tętnic szyjnych polimorfizmy SNP rs4762, rs5051, rs699, rs5182, rs5186 i rs1799998 w układzie renina-angiotensyna-aldosteron.

3. Zmienność genetyczna w układzie renina-angiotensyna-aldosteron może mieć znacznie dla skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego.

3A. Polimorfizmy typu SNP rs5051, rs5182 i rs5186 w genach kodujących układ renina-angiotensyna-aldosteron mogą być powiązane ze skuteczniejszym wyrównaniem nadciśnienia tętniczego ocenianym na podstawie badania ABPM.

4. Ocena występowania alleli wybranych polimorfizmów układu renina-angiotensyna-aldosteron można zastosować jako potencjalny test predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego.

4A. Obecność allelu C w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II można uznać z wysoką dokładnością za predyktor braku wyrównania, a obecność allelu T w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II za predyktor wyrównania nadciśnienia tętniczego.



## 8. 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 niedokrwienna 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, niechorujące 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 śródbłonka (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 śródbłonka 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.

## 9. 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.

## 10. Piśmiennictwo

1. Więcek A., Januszewicz A., Szczepańska-Sadowska E., i wsp. Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego., *Medycyna Praktyczna* : 2015: 1-17
2. Williams B., Mancia G., Spiering W. i wsp. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018; 39:3021-3104
3. Zdrojewski T., Wizner B., Więcek A., i wsp. Prevalence, awareness, and control of hypertension in elderly and very elderly in Poland: results of a cross-sectional representative survey, *J. Hypertens*. 2016;34:532-538
4. Więcek A., Januszewicz A., Szczepańska-Sadowska E. i wsp. Nadciśnienie tętnicze, patogeneza, prewencja, diagnostyka i leczenie *Medycyna Praktyczna*: 2018: 4-14, 51-21, 123-127.
5. Januszewicz A., Tykarski A., Czarnecka D. i wsp. Hipertensjologia. Podręcznik Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego: 2017: Tom I: 3-6, 11-15, 23-26,37-44, 48-57, 64-67, 71-76, 84-88, 104-105.
6. Drygas W., Niklas A., Piwońska A. i wsp. Multi-centre National Population Health Examination Survey (WOBASZ II study): assumptions, methods, and implementation. *Kardiol Pol.* :2016;74(7):681-90
7. Czarnecka D., Jankowski P., Kopeć G. i wsp. Polish Forum for Prevention Guidelines on Hypertension: update 2017 *Kardiol Pol.* 2017;75(3):282-285
8. Sharma N., Anders HJ., Gaikwad AB., Fiend and friend in the renin angiotensin system: An insight on acute kidney injury. *Biomed Pharmacother*: 2019 ;110:764-774
9. Choudhary R., Kapoor MS., Singh A., Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. *J Curr Ophthalmol*.2016 : 20;29(1):7-16
10. Hussain M., Awan FR., Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(4):344-352

11. Diet F., Pratt RE, Berry GJ. I wsp. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation*. 1996 1;94(11):2756-67.
12. Herichova I, Szantoova A., Renin-angiotensin system: upgrade of recent knowledge and perspectives. *Endocr Regul*. 2013 ;47(1):39-52.
13. Parajuli N., Ramprasath T., Patel VB. i wsp. Targeting angiotensin-converting enzyme 2 as a new therapeutic target for cardiovascular disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 2014 ;92(7):558-65.
14. Pahlavani M., Kalupahana NS., Ramalingam L. I wsp. Regulation and Functions of the Renin-Angiotensin System in White and Brown Adipose Tissue. *Compr Physiol*. 2017: 12;7(4):1137-1150
15. Chapman CM., Palmer LJ., McQuillan BM., *Polymorphisms in the angiotensinogen gene are associated with carotid intimal–medial thickening in females from a community-based population. Atherosclerosis*: 2001;159(1):209-17.
16. Rafatian N., Milne RW., Leenen FH. i wsp. Role of renin-angiotensin system in activation of macrophages by modified lipoproteins. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.:2013 1;305(9):H1309-20.
17. Almeida-Santos AF., Kangussu LM., Campagnole-Santos MJ. The Renin-Angiotensin System and the Neurodegenerative Diseases: A Brief Review. *Protein Pept Lett*. 2017: 17;24(9):841-853.
18. Gadelha A., Yonamine CM., Ota VK. i wsp. ACE I/D genotype-related increase in ACE plasma activity is a better predictor for schizophrenia diagnosis than the genotype alone. *Schizophr Res*.: 2015;164(1-3):109-14.
19. Wilkinson-Berka JL., Agrotis A., Deliyanti D. The retinal renin-angiotensin system: roles of angiotensin II and aldosterone. *Peptides*. 2012 Jul;36(1):142-50.
20. Wegman-Ostrosky T., Soto-Reyes E., Vidal-Millán S. i wsp. The renin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(2):227-33.
21. Bollag WB. Regulation of Aldosterone Synthesis and Secretion. *Compr Physiol*. 2014;4(3):1017-55.

22. Sharma R., Katz J. Preliminary studies on human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism, matrix metalloprotease-9, apoptosis, and carotid atherosclerosis plaque size by proton magnetic resonance imaging. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2010;11(3):198-204
23. Whaley-Connel A., Johnson MS., Sowers JR. Aldosterone: Role in the Cardiometabolic Syndrome and Resistant Hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010 Mar–Apr; 52(5): 401–409
24. Rajendran P., Rengarajan, T., Thangavel J. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int J Biol Sci.* 2013; 9(10): 1057–1069
25. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:511-540.
26. Wu LH., Chang HC., Ting PC. I wsp. Laminar shear stress promotes mitochondrial homeostasis in endothelial cells. *J Cell Physiol.* 2018 ;233(6):5058-5069
27. Corretti MC., Anderson TJ., Benjamin EJ. i wsp. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;16;39(2):257-65.
28. Tykarski A., Filipiak KJ., Januszewicz A i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2019*, tom 5, nr 1, strony: 1–86.
29. Whelton PK., Carey RM., Aronow WS. i wsp. ACC /AHA /AAPA /ABC /ACPM /AGS /AphA /ASH /ASPC /NMA /PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Soc Hypertens.* 2018;12(8):579.e1-579.e73.
30. Filipiak K. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2018 dotyczące terapii nadciśnienia tętniczego – jak zmienią naszą praktykę?. *Lekarz POZ.* 2018;4(5):349-356.
31. Martin CA., McGrath BP. White coat hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014 Jan;41(1):22-9

32. Fagard RH., Comelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens.*2007;25(11):2193-8.
33. Peacock J., Keith M., Anthony J. Unmasking masked hypertension: prevalence, clinical implications, diagnosis, correlates and future directions. *J Hum Hypertens.* 2014 Sep; 28(9):521–528.
34. Anstey DE., Pugliese D., Abdalla M. i wsp. An Update on Masked Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2017 Oct 25;19(12):94.
35. Jordan J., Kurschat C., Reuter H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 20;115(33-34):557-568.
36. O'Brien E., Kario K., Staessen JA. i wsp. Patterns of ambulatory blood pressure: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(7):1112-1115.
37. Sega R., Fachetti R., Bombelli M. Prognostic Value of Ambulatory and Home Blood Pressures Compared With Office Blood Pressure in the General Population. *Circulation.* 2005;111:1777–1783.
38. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press.* 2014;23(1):3-16.
39. Sega R., Corrao G. , Bombelli M. i wsp. Blood Pressure Variability and Organ Damage in a General Population Results from the PAMELA Study. *Hypertension.* 2002;39:710–714.
40. Hinderliter AL, Voora RA, Viera AJ. Implementing ABPM into Clinical Practice. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 5;20(1):5.
41. O'Brien E., Parati G., Stergiou G., Asmar R. i wsp. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013 ;31(9):1731-68.
42. Parati G, Stergiou GS., Dolan E. i wsp. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(7):1133-1137.
43. Liu FD., Shen XL., Zhao R. i wsp. Pulse pressure as an independent predictor of stroke: a systematic review and a meta-analysis *Clin Res Cardiol.* 2016;105(8):677-86.



44. de Simone G, Chinali M. High pulse pressure as a marker of preclinical cardiovascular disease. *Future Cardiol.* 2006;2(2):165-8.
45. Torjesen AA., Sigurðsson S., Westenberg JJ. *wsp.* Pulse pressure relation to aortic and left ventricular structure in the Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES)-Reykjavik Study. *Hypertension.* 2014;64(4):756-61
46. Jankowski P., Bilo G, Kawecka-Jaszcz K. The pulsatile component of blood pressure – Its role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Blood Press.* 2007;16(4):238-45.
47. Balietti P., Spannella F., Giuliatti F. *i wsp.* Ten-year changes in ambulatory blood pressure: The prognostic value of ambulatory pulse pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018;20(9):1230-1237
48. Chae CU., Pfeffer MA., Glynn RJ. *i wsp.* Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999 :17;281(7):634-9.
49. Piolo MR., Ritter AM., de Faria AP. *i wsp.* White coat syndrome and its variations: differences and clinical impact. *Integr Blood Press Control.* 2018 : 8;11:73-79.
50. Drazner MH. The Progression of Hypertensive Heart Disease. *Circulation.* 2011: 25;123(3):327-34.
51. Rizzoni D., Agabiti-Rosei E. Structural abnormalities of small resistance arteries in essential hypertension. *Intern Emerg Med.* 2012 ;7(3):205-12.
52. Takagi H., Umemoto T. Association of Hypertension with Abdominal Aortic Aneurysm Expansion. *Ann Vasc Surg.* 2017 ;39:74-89.
53. Mennuni S., Rubattu S., Pierelli G. *i wsp.* Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J Hum Hypertens.* 2014 ;28(2):74-9.
54. Ong YT., Wong TY., Klein BE. *i wsp.* Hypertensive Retinopathy and Risk of Stroke. *Hypertension.* 2013;62(4):706-11.
55. Bowling B., Kanski. *Okulistyka kliniczna.* Edra Urban& Partner, Wrocław 2017. wyd 8.

56. Bhargava M., Ikram MK., Wong TY. How does hypertension affect your eyes? *J Hum Hypertens.* 2012 ;26(2):71-83
57. Gajewski P., Interna Szczeklika. *Podręcznik Chorób Wewnętrznych.* Kraków 2016, wyd 7.
58. Rynkowska-Kidawa M., Kidawa M., Kapusta J. i wsp. Assessment of the intima and media of carotid arteries in the course of hypertension in the elderly. *Pol Merkur Lekarski.* 2018 Jul 30;45(265):17-23.
59. Touboul PJ., Hennerici MG., Meairs S. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011): An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-296.
60. Bellamkonda K., Williams M., Handa A. i wsp. Flow Mediated Dilatation as a Biomarker in Vascular Surgery Research. *J Atheroscler Thromb.* 2017: 1;24(8):779-787.
61. Thijssen DHJ., Bruno RM., van Mil ACCK. i wsp. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J.* 2019: 7;40(30):2534-2547.
62. Ehret GB., Caulfield MJ. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. *Eur Heart J.* 2013;34(13):951-61.
63. Azam AB., Azizan EAB. Brief Overview of a Decade of Genome-Wide Association Studies on Primary Hypertension. *Int J Endocrinol.* 2018 : 30;2018:7259704.
64. Kolovou GD., Mavrogeni S. Genetics of Human Hypertension, the Role of Angiotensinogen. Should It be One of the Drug Target Genes? *Angiology.* 2014;65(4):269-71.
65. Karki R., Pandya D., Elston RC. i wsp. Defining "mutation" and "polymorphism" in the era of personal genomics. *BMC Med Genomics.* 2015: 15;8:37.
66. Brown TA. *Genomes .* Oxford: Wiley-Liss; 2002. E-book, Rozdział 14.
67. Szalai C., László V., Pap E. i wsp. *Medical genetics and genomics* 2016. Typotex 2016, wyd 2.

68. Chanock S. Candidate genes and single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the study of human disease. *Dis Markers*. 2001;17(2):89-98.
69. Han W., Sun N., Chen L. i wsp. Relationship of renin-angiotensin system polymorphisms with ambulatory and central blood pressure in patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017; 19(11):1081-1087.
70. Kumar A, Li Y, Patil S, Jain S. A haplotype of the angiotensinogen gene is associated with hypertension in African Americans. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005 ;32(5-6):495-502.
71. Dickson ME., Zimmerman MB., Rahmouni K. i wsp. The -20 and -217 Promoter Variants Dominate Differential Angiotensinogen Haplotype Regulation in Angiotensinogen-Expressing Cells Hypertension. 2007 Mar;49(3):631-9.
72. Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev YV. I wsp. Molecular Basis of Human Hypertension: Role of Angiotensinogen. *Cell*. 1992; 71(1):169-80.
73. Park HK., Kim MC., Kim SM. i wsp. Assessment of two missense polymorphisms (rs4762 and rs699) of the angiotensinogen gene and stroke. *Exp Ther Med*. 2013 ;5(1):343-349.
74. Iso H., Harada S., Shimamoto T. i wsp. Angiotensinogen T174M and M235T variants, sodium intake and hypertension among non-drinking, lean Japanese men and women. *J Hypertens*. 2000;18(9):1197-206.
75. Jiang X., Sheng H., Li J., Xun P. i wsp. Association between renin-angiotensin system gene polymorphism and essential hypertension: a community-based study. *J Hum Hypertens*. 2009 ;23(3):176-81.
76. Purkait P., Halder K., Thakur S. i wsp. Association of angiotensinogen gene SNPs and haplotypes with risk of hypertension in eastern Indian population. *Clin Hypertens* 2017 ; 29;23:12.
77. Liao X., Yang Z., Peng D. i wsp. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis. *Genet Mol Biol*. 2014 Sep;37(3):473-9.

78. Sato N., Katsuya T., Nakagawa T. i wsp. Nine polymorphisms of angiotensinogen gene in the susceptibility to essential hypertension. *Life Sci.* 2000; 8;68(3):259-72.
79. Niu T., Yang J., Wang B. i wsp. Angiotensinogen Gene Polymorphisms M235T/T174M No Excess Transmission to Hypertensive Chinese. *Hypertension.* 1999;33(2):698-702.
80. Li H., Du Z., Zhang L. i wsp. The Relationship Between Angiotensinogen Gene Polymorphisms and Essential Hypertension in a Northern Han Chinese Population. *Angiology.* 2014;65(7):614-9.
81. Wang WZ. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Geriatr Cardiol.* 2013;10(1):59-65.
82. Ou Z., Chen H., Liu G. i wsp. Association between angiotensinogen T174M polymorphism and ischemic stroke: A meta-analysis. *J Res Med Sci.* 2015 ;20(6):619-23.
83. Watkins WS., Hunt SC., Williams GH. i wsp. Genotype – phenotype analysis of angiotensinogen polymorphisms and essential hypertension: the importance of haplotypes. *J Hypertens.* 2010;28(1):65-75.
84. Niu T., Yang J., Wang B. i wsp. Angiotensinogen gene polymorphisms M235T/T174M: no excess transmission to hypertensive Chinese. *Hypertension.* 1999;33(2):698-702.
85. Frossard PM., Hill SH., Elshahat YI. i wsp. Associations of angiotensinogen gene mutations with hypertension and myocardial infarction in a gulf population. *Clin Genet.* 1998;54(4):285-93.
86. Mondry A., Loh M., Liu P. i wsp. Polymorphisms of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and metaanalysis of data. *BMC Nephrol.* 2005; 11;6:1.
87. Ji LD., Zhang LN., Shen P. i wsp. Association of angiotensinogen gene M235T and angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphisms with essential hypertension in Han Chinese population: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2010; 28(3):419-28.

88. Yako YY., Balti EV., Matsha TE. i wsp. Genetic factors contributing to hypertension in African-based populations: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20(3):485-495.
89. Yugar-Toledo JC., Martin JF., Krieger JE. i wsp. Gene variation in resistant hypertension: multilocus analysis of the angiotensin 1-converting enzyme, angiotensinogen, and endothelial nitric oxide synthase genes. *DNA Cell Biol*. 2011 ;30(8):555-64.
90. Srivastava K., Chandra S., Bhatia J. i wsp. Association of angiotensinogen (M235T) gene polymorphism with blood pressure lowering response to angiotensin converting enzyme inhibitor (Enalapril). *J Pharm Pharm Sci*. 2012;15(3):399-406.
91. Kolovou V., Lagou E., Mihas C. i wsp. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I/D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy. *Open Cardiovasc Med J*. 2015; 29;9:118-26.
92. Sethi AA., Nordestgaard BG., Agerholm-Larsen B. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Hypertension*. 2001;37(3):875-81.
93. Yao R., Du YY., Zhang YZ. i wsp. Association between G-217A polymorphism in the AGT gene and essential hypertension: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015 ; 25;14(2):5527-34.
94. Jain S., Tang X., Narayanan CS. i wsp. Angiotensinogen Gene Polymorphism at -217 Affects Basal Promoter Activity and Is Associated with Hypertension in African-Americans. *J Biol Chem*. 2002; 27;277(39):36889-96.
95. Xi B., Shen Y., Yan Y. i wsp. Association of polymorphisms in the AGT gene with essential hypertension in the Chinese population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012 ;13(2):282-8.
96. Pereira TV., Nunes AC., Rudnicki M. i wsp. Meta-Analysis of the Association of 4 Angiotensinogen Polymorphisms With Essential Hypertension A Role Beyond M235T? *Hypertension*. 2008 Mar;51(3):778-83.

97. Nakajima T., Wooding S., Sakagami T. i wsp. Natural Selection and Population History in the Human Angiotensinogen Gene (AGT): 736 Complete AGT Sequences in Chromosomes from Around the World. *Am J Hum Genet.* 2004; 74(5): 898–916.
98. Frazier L., Turner ST., Schwartz GL. i wsp. Multilocus effects of the renin–angiotensin–aldosterone system genes on blood pressure response to a thiazide diuretic. *Pharmacogenomics J.* 2004;4(1):17-23.
99. Gu W., Liu J., Niu Q. i wsp. A-6G and A-20C polymorphisms in the angiotensinogen promoter and hypertension risk in Chinese: a meta-analysis. *PloS One.* 2011;6(12):e29489.
100. Jiang MH., Su YM., Tang JZ. i wsp. Angiotensin-converting enzyme gene 2350 G/A polymorphism and susceptibility to atrial fibrillation in Han Chinese patients with essential hypertension. *Clinics (Sao Paulo).* 2013 ;68(11):1428-32.
101. Ghafil FA., Mohammad BI., Al-Janabi HS. i wsp. Genetic polymorphism of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptors and their impact on the outcome of acute coronary syndrome. *Genomics.* 2019; 10.pii: S0888-7543(19)300.
102. Wenguan N., Yue Qi., Pinqin G. i wsp. Association between angiotensin converting enzyme G2350A polymorphism and hypertension risk: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011; 12(1):8-14.
103. Pan M., Zhu JH., Liu ZH. i wsp. Angiotensin-converting enzyme gene 2350 G/A polymorphism is associated with left ventricular hypertrophy but not essential hypertension. *Hypertens Res.* 2007 ;30(1):31-7.
104. Wang N., Li X., Zhang Q. i wsp. Association of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with pulse pressure and its interaction with obesity status in Heilongjiang province. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(1):70-74.

105. Chung CM., Wang RY., Chen JW. i wsp. A genome-wide association study identifies new loci for ACE activity: potential implications for response to ACE inhibitor. *Pharmacogenomics J.* 2010 ;10(6):537-44.
106. Hannila-Handelberg T., Kontula KK., Paukku K. i wsp. Common genetic variations of the renin-angiotensin-aldosterone system and response to acute angiotensin I-converting enzyme inhibition in essential hypertension. *J Hypertens.* 2010 ;28(4):771-9.
107. Parchwani DN., Patel DD., Rawtani J. i wsp. Analysis of Association of Angiotensin II Type 1 Receptor Gene A1166C Gene Polymorphism with Essential Hypertension. *Indian J Clin Biochem.* 2018 ;33(1):53-60
108. Zhang L., Yang H., Qin H., Angiotensin II type I receptor A1166C polymorphism increases the risk of pregnancy hypertensive disorders: Evidence from a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014 ;15(2):131-8
109. Miller JA., Thai K., Scholey JW. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts response to losartan and angiotensin II. *Kidney Int.* 1999 ;56(6):2173-80.
110. Chandra S., Narang R., Sreenivas V. i wsp. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a case-control study. *PLoS One.* 2014 Jul 3;9(7):e101502.
111. Zhu S, Meng QH. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with carotid atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(3):282-4.
112. Stanković A., Kolaković A., Zivković M. i wsp. Angiotensin receptor type 1 polymorphism A1166C is associated with altered AT1R and miR-155 expression in carotid plaque tissue and development of hypoechoic carotid plaques. *Atherosclerosis.* 2016 ;248:132-9
113. Schelleman H., Klungel OH., Witteman JC. i wsp. Interaction between polymorphisms in the renin-angiotensin-system and angiotensin-converting enzyme inhibitor or b-blocker use and the risk of myocardial infarction and stroke. *Pharmacogenomics J.* 2008 ;8(6):400-7

114. Martinez- Rodriguez N., Posadas-Romero C., Cardoso G. i wsp. Association of angiotensin II type 1-receptor gene polymorphisms with the risk of developing hypertension in Mexican individual. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012;13(1):133-40.
115. Fontana V., de Faria AP., Barbaro NR. i wsp. Modulation of aldosterone levels by 344C/T CYP11B2 polymorphism and spironolactone use in resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2014 ;8(3):146-51.
116. Sookoian S., Gianotti TF., González CD. i wsp. Association of the C-344T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2007;25(1):5-13.
117. Tsukada K., Ishimitsu T., Teranishi M. i wsp. Positive association of CYP11B2 gene polymorphism with genetic predisposition to essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2002 ;16(11):789-93.
118. Chen JF., Jing J., Tan H. i wsp. Lack of association of CYP11B2-344C/T polymorphism with essential hypertension: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 ;15;8(6):9162-7.
119. Munshi A., Sharma V., Kaul S. i wsp. Association of the -344C/T aldosterone synthase (CYP11B2) gene variant with hypertension and stroke. *J Neurol Sci.* 2010; 15;296(1-2):34-8.
120. Yu, The CYP11B2 -344C/T variant is associated with ischemic stroke risk: An updated meta-analysis.
121. Liu J., Qin L., Xi S. i wsp. Genotype-guided personalization of antiplatelet treatment: A meta-analysis of patients with ACS or undergoing PCI. *Thromb Res.* 2019;179:87-94
122. Rosendorff C., Lackland DT., Allison M. i wsp. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension.* 2015;65(6):1372-407.
123. Otsuka T., Takada H., Nishiyama Y. i wsp. Dyslipidemia and the Risk of Developing Hypertension in a Working-Age Male Population. *J Am Heart Assoc.* 2016 ; 25;5(3):e003053.



124. Kulkarni H., Meikle PJ., Matani M. i wsp. Plasma lipidomic profile signature of hypertension in Mexican American families: specific role of diacylglycerols. *Hypertension*. 2013 ;62(3):621-6.
125. Guo ZR., HuXS., Wu M. i wsp. A prospective study on the association between dyslipidemia and hypertension. 2009;30(6):554-8.
126. Polak JF., Pencina MJ., Pencina KM. i wsp. Grubość kompleksu intyma-media tętnic szyjnej wewnętrznej a występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych. *N Engl J Med*, 2011; 365: 213–221.
127. Hou Q., Li S., Gao Y. i wsp. Relations of lipid parameters, other variables with carotid intima-media thickness and plaque in the general Chinese adults: an observational study. 2018 ;10;17(1):107.
128. de Freitas EV., Brandão AA., Pozzan R. i wsp. Study of the intima-media thickening in carotid arteries of healthy elderly with high blood pressure and elderly with high blood pressure and dyslipidemia. *Clin Interv Aging*. 2008;3(3):525-34.
129. Itoh H., Kaneko H., Kiriyama H. i wsp. Relation between the Updated Blood Pressure Classification according to the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines and Carotid Intima-Media Thickness. *Am J Cardiol*. *Am J Cardiol*. 2019; 1;124(3):396-401.
130. Raignault A., Bolduc V., Lesage F. i wsp. Pulse pressure-dependent cerebrovascular eNOS regulation in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 ;37(2):413-424.
131. Gharavi AG., Lipkowitz ML., Diamond JA. i wsp. Ambulatory Blood Pressure Monitoring for Detecting the Relation Between Angiotensinogen Gene Polymorphism and Hypertension. *Am J Hypertens*. 1997;10(6):687-91.
132. Ames MK., Atkins CE., Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med*. 2019;33(2):363-382.

133. Sethi AA., Nordestgaard BG., Grønholdt ML. i wsp. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Hypertension*. 2003;41(6):1202-11.
134. Mancia, G., Parati, G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: A meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2004; 22(3), 435-445.
135. Lu PP, Meng X, Zhang Y, Li YQ, Wang S, Liu LS, Wang W, Li YL, Zhang YQ, Hu AH, Zhou XL, Ma LH. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure changes in older patients with essential hypertension receiving monotherapy or dual combination antihypertensive drug therapy. *J Geriatr Cardiol*. 2019 ; 16(4):354-361.
136. Redon J., Luque-Otero M., Martell N. i wsp. Renin–angiotensin system gene polymorphisms: relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan-treated hypertensive patients. *Pharmacogenomics J*. 2005;5(1):14-20.
137. Sun J., Zhao M., Miao S. i wsp. Polymorphisms of three genes (ACE, AGT and CYP11B2) in the renin–angiotensin–aldosterone system are not associated with blood pressure salt sensitivity: A systematic meta-analysis. *Blood Press*. 2016;25(2):117-22.
138. Horne J., O’connor C., Madil J. i wsp. Re: "Polymorphisms of three genes (ACE, AGT and CYP11B2) in the renin-angiotensin-aldosterone system are not associated with blood pressure salt sensitivity: a systematic meta-analysis". *Blood Press*. 2017 ;26(4):255-256.
139. Mancusi C., Losi MA., Izzo R. i wsp. Higher pulse pressure and risk for cardiovascular events in patients with essential hypertension: The Campania Salute Network. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(3):235-243.
140. Bozec E., Lacolley P., Bergaya S. i wsp. Arterial stiffness and angiotensinogen gene in hypertensive patients and mutant mice. *J Hypertens*. 2004;22(7):1299-307.
141. Mahmud A., Feely J. Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2004 ;5(3):102-8.

142. Bozec E, Fassot C., Tropeano AI. i wsp. Angiotensinogen gene M235T polymorphism and reduction in wall thickness in response to antihypertensive treatment. *Clin Sci (Lond)*.2003;105(5):637-44.
143. Lajemi M., Labat C., Gautier S. i wsp. Angiotensin II type 1 receptor 2153A/G and 1166A/C gene polymorphisms and increase in aortic stiffness with age in hypertensive subjects. *J Hypertens*.2001;19(3):407-13.
144. Benetos A., Cambien F., Gautier S. i wsp. Influence of the angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril and nitrendipine on arterial stiffness in hypertensive individuals. *Hypertension*. 1996;28(6):1081-4.
145. Pojoga L., Gautier S., Blanc H. i wsp. Genetic Determination of Plasma Aldosterone Levels in Essential Hypertension. *Am J Hypertens*. 1998 ;11(7):856-60.
146. Cwynar M., Gasowski J., Gryglewska B. i wsp. The relation between ACE D/I and CYP11B2 C-344T polymorphisms and parameters of arterial stiffness in the context of renal sodium handling. *Blood Press*.2015;24(5):306-16.
147. Tzamou V., Kyvelou SM., Karpanou E. i wsp. Aldosterone Levels, Aortic Stiffness, and Wave Reflection in Essential Hypertensive Patient. *Am J Hypertens*. 2015;28(7):852-7.
148. Bomback AS., Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3(9):486-92.
149. El- Rouby N., Cooper-DeHoff RM. Genetics of resistant hypertension: a novel pharmacogenomics phenotype. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(9):583.
150. Vergaro G., Passino C., Emdin M. No Aldosterone Breakthrough With the Neprilysin Inhibitor Sacubitril. *J Am Coll Cardiol*. 2019 ; 18;73(23):3037-3038.
151. Kathiresan S., Larson MG., Benjamin EJ. i wsp. Clinical and Genetic Correlates of Serum Aldosterone in the Community: The Framingham Heart Study. *Am J Hypertens*. 2005 May;18(5 Pt 1):657-65.

152. Inoue M., Matsumura K., Haga Y. i wsp. Role of renin–angiotensin aldosterone system on short-term blood pressure variability in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(7):624-630.
153. Xu X., Ding X., Zhang X. i wsp. Genetic and environmental influences on blood pressure variability: a study in twins. *J Hypertens*. 2013 Apr;31(4):690-7.
154. Salminen LE., Schofield PR., Pierce KD. i wsp., Impact of the AGTR1 A1166C polymorphism on subcortical hyperintensities and cognition in healthy older adults. *Age(Dordr)*2014;36(4):9664.
155. Jiang D., Tokashiki M., Hayashi H., Augmented Blood Pressure Variability in Hypertension Induced by Angiotensin II in Rats. *Am J Hypertens*. 2016 ;29(2):163-9.
156. Dolan E., O'Brien. Blood Pressure Variability . *Hypertension*. 2010;56:179–181.
157. Rohman MS., Ramadhiani R., Widodo W. i wsp. Blood pressure reduction in telmisartan-treated angiotensinogen G-217A polymorphism hypertensive patients: A pilot study. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research* 2018 6(6):424-432.
158. Kawai T., Ohishi M., Onishi M. i wsp. Influence of Renin Angiotensin System Gene Polymorphisms on Visit-to-Visit Blood Pressure Variability in Hypertensive Patients. *Am J Hypertens*.2012 ;25(12):1249-55.
159. Gkaliagkousi E., Anyfanti P., Lazaridis A. i wsp. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2018 ;12(12):850-857
160. Lee SH., Fujioka S., Takahashi R. i wsp. Angiotensin II-Induced Oxidative Stress in Human Endothelial Cells: Modification of Cellular Molecules through Lipid Peroxidation. *Chem Res Toxicol*. 2019; 15;32(7):1412-1422.
161. Silva IVG., de Figueiredo RC., Rios DRA. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2019 ; 14;20(14).

162. Halcox JP., Narayanan S., Prasad A. i wsp. Effect of the angiotensinogen M235T polymorphism on human coronary vascular endothelial function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 39:239-239.
163. Androulakis E., Tousoulis D., Miliou A. Angiotensinogen MT235T genetic variants in the susceptibility of hypertension: effects on the endothelial function and arterial stiffness. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 57(14).
164. Li Y., Chen F., Zhang X. Angiotensin type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with endothelial dysfunction and in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 1;8(6):7350-7
165. Hannemann A., Wallaschofski H., Lüdemann J. i wsp. , Plasma aldosterone levels and aldosterone-to-renin ratio are associated with endothelial dysfunction in young to middle-aged subject. *Atherosclerosis*. 219(2):875-9
166. Polombo C., Kozakova M. Arterial stiffness, Atherosclerosis and Cardiovascular Risk: Pathophysiologic Mechanism and Emerging Clinical Indications. 2016; (77) 1-7
167. Loizou CP., Nicolaides A., Kyriacou E. i wsp. A Comparison of Ultrasound Intima-Media Thickness Measurements of the Left and Right Common Carotid Artery *IEEE J Transl Eng Health Med*. 2015 ; 29;3:1900410.
168. Johnson CT., Brewster LP. Carotid Artery Intima-Media Thickness and the Renin-Angiotensin System. *Hosp Pract (1995)*. 2013;41(2):54-61.
169. Merlo S., Nikolajević-Starević J., Mankoć S. i wsp. Polymorphisms rs699 and rs4762 of the Angiotensinogen Gene and Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetic Complications Med* 2016, 1:2
170. Jia EZ., Xu ZX., Guo CY. i wsp. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Gene Polymorphisms and Coronary Artery Disease: Detection of Gene-Gene and Gene-Environment Interactions. *Cell Physiol Biochem*. 2012;29(3-4):443-52.

171. Ferreira JP., Girerd N., Bozec E. i wsp. Intima-Media Thickness Is Linearly and Continuously Associated With Systolic Blood Pressure in a Population-Based Cohort (STANISLAS Cohort Study). *J Am Heart Assoc.* 2016 ;16;5(6).
172. Bhuiyan AR., Chen W., Srinivasan SR. i wsp. G-6A polymorphism of angiotensinogen gene modulates the effect of blood pressure on carotid intima-media thickness. The Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens.* 2007;20(10):1073-8.
173. Arnett DK., Borecki IB., Ludwig EH. i wsp. Angiotensinogen and angiotensin converting enzyme genotypes and carotid atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities and the NHLBI family heart studies. *Atherosclerosis.* 1998;138(1):111-6.
174. Hou Q., Li S., Gao Y. i wsp. Relations of lipid parameters, other variables with carotid intima-media thickness and plaque in the general Chinese adults: an observational study. 2018; 10;17(1):107.
175. He J., Gu D., Kelly TN. i wsp. Genetic variants in the renin-angiotensin-aldosterone system and blood pressure responses to potassium intake. *J Hypertens.* 2011;29(9):1719-30.

## 11. Tabele

Tabela 1. Charakterystyka ogólna i kliniczna całej badanej grupy osób.

Zmienne ilościowe		
	Średnia	Odchylenie standardowe
Wiek (lata)	70,71	8,90
Wzrost (cm)	168,77	8,37
Masa ciała (kg)	74,06	13,03
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,87	3,23
Cholesterol całkowity (mg/dl)	207,36	61,82
LDL cholesterol (mg/dl)	120,85	42,02
HDL cholesterol (mg/dl)	47,53	9,04
Triglicerydy (mg/dl)	218,37	204,23
Glukoza (mg/dl)	130,31	50,83
Zmienne jakościowe		
	n	%
Płeć męska	46	59,0
Płeć żeńska	32	41,0
Prawidłowa masa ciała	32	41,0
Nadwaga	37	47,4
Otyłość	8	11,5
Palenie tytoniu	30	38,5
Nadciśnienie tętnicze	52	66,7
Cukrzyca typu 2	14	17,9
Nieprawidłowa glikemia na czczo	29	37,2
Hipercholesterolemia	44	56,4
Hipertriglicydemia	51	65,4

BMI - wskaźnik masy ciała

Tabela 2. Charakterystyka ogólna badanych grup osób wyodrębnionych w oparciu o kryterium rozpoznanego i leczonego farmakologicznie nadciśnienia tętniczego.

	Nadciśnienie tętnicze	
	TAK (n=52)	NIE (n=26)
Wiek <sup>a</sup> (lata)	70,85 ± 8,44	70,42 ± 9,93
Płeć męska <sup>b</sup>	55,8	65,4
Płeć żeńska <sup>b</sup>	44,2	34,6
Wzrost <sup>a</sup> (cm)	167,87 ± 8,29	170,58 ± 8,39
Masa ciała <sup>a</sup> (kg)	72,83 ± 12,46	76,54 ± 14,01
BMI <sup>a</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	25,73 ± 3,20	26,14 ± 3,32
Prawidłowa masa ciała <sup>b</sup>	42,3	38,5
Nadwaga <sup>b</sup>	46,2	50,0
Otyłość <sup>b</sup>	11,5	11,5
Palenie tytoniu <sup>b</sup>	34,6	46,1

brak różnic istotnych statystycznie

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BMI - wskaźnik masy ciała



Tabela 3. Charakterystyka kliniczna badanych grup osób wyodrębnionych w oparciu o kryterium rozpoznanego i leczonego farmakologicznie nadciśnienia tętniczego.

	Nadciśnienie tętnicze	
	TAK (n=52)	NIE (n=26)
Cholesterol całkowity <sup>a</sup> (mg/dl)	218,96 ± 55,04	201,56 ± 64,66
HDL cholesterol <sup>a</sup> (mg/dl)	45,48 ± 7,66 *	51,61 ± 9,04
LDL cholesterol <sup>a</sup> (mg/dl)	135,52 ± 46,12 *	113,21 ± 38,00
Triglicerydy <sup>a</sup> (mg/dl)	233,42 ± 108,03	188,27 ± 237,85
Hipercholesterolemia	64,0	58,3
Hipertriglicydemia	67,3	61,5
Glukoza <sup>a</sup> (mg/dl)	134,44 ± 29,16	122,88 ± 59,48
Cukrzyca typu 2 <sup>b</sup>	22,2	16,0
Nieprawidłowa glikemia na czczo <sup>b</sup>	40,0	44,0
Diuretyki <sup>b</sup>	26,9 *	0,0
β-blokery <sup>b</sup>	42,3 *	0,0
ACE inhibitory <sup>b</sup>	55,8 *	0,0
Sartany <sup>b</sup>	26,9*	0,0
Ca-blokery <sup>b</sup>	34,6 *	0,0
Inne leki hipotensyjne <sup>b</sup>	5,8	0,0

\* różnica istotna statystycznie ( $p < 0,05$ )

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie  $\pm$  odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

ACE - konwertaza angiotensyny

HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości

LDL - lipoproteina o niskiej gęstości

Tabela 4. Kryteria wyodrębnienia podgrup wśród badanych chorych z nadciśnieniem tętniczym.

kryterium wyodrębnienia podgrup	podgrupy	liczność podgrup
genotyp w locus rs4762 genu angiotensynogenu	Homozygota CC	33
	Heterozygota CT	17
	Homozygota TT	1
allel C w locus rs4762 genu angiotensynogenu	TAK	50
	NIE	1
allel T w locus rs4762 genu angiotensynogenu	TAK	18
	NIE	33

genotyp w locus rs5049 genu angiotensynogenu	Homozygota AA	2
	Heterozygota AG	9
	Homozygota GG	41
allel A w locus rs5049 genu angiotensynogenu	TAK	11
	NIE	41
allel G w locus rs5049 genu angiotensynogenu	TAK	50
	NIE	2
genotyp w locus rs5051 genu angiotensynogenu	Homozygota AA	8
	Heterozygota AG	31
	Homozygota GG	13
allel A w locus rs5051 genu angiotensynogenu	TAK	39
	NIE	13
allel G w locus rs5051 genu angiotensynogenu	TAK	44
	NIE	8
genotyp w locus rs699 genu angiotensynogenu	Homozygota CC	10
	Heterozygota CT	28
	Homozygota TT	14
allel C w locus rs699 genu angiotensynogenu	TAK	38
	NIE	14
allel T w locus rs699 genu angiotensynogenu	TAK	42
	NIE	10
genotyp w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny	Homozygota AA	9
	Heterozygota AG	21
	Homozygota GG	22
allel A w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny	TAK	30
	NIE	22
allel G w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny	TAK	43

	NIE	9
genotyp w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II	Homozygota CC	13
	Heterozygota CT	26
	Homozygota TT	13
allel C w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II	TAK	39
	NIE	13
allel T w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II	TAK	39
	NIE	13
genotyp w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II	Homozygota AA	36
	Heterozygota AC	9
	Homozygota CC	7
allel A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II	TAK	45
	NIE	7
allel C w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II	TAK	36
	NIE	16
genotyp w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu	Homozygota CC	13
	Heterozygota CT	32
	Homozygota TT	7
allel C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu	TAK	45
	NIE	7
allel T w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu	TAK	39
	NIE	13

Tabela 5. Oceniane polimorfizmy SNP układu renina-angiotensyna-aldosteron.

SNP	Locus	Gen	Pozycja polimorfizmu
rs4762	1q42.2	angiotensynogen (AGT)	C3889T
rs5049	1q42.2	angiotensynogen (AGT)	G-217A
rs5051	1q42.2	angiotensynogen (AGT)	G-6A
rs699	1q42.2	angiotensynogen (AGT)	T4072C
rs4343	17q23.3	konwertaza angiotensyny (ACE)	G2350A
rs5182	3q24	receptor typu 1 angiotensyny II (AGTR1)	C573T
rs5186	3q24	receptor typu 1 angiotensyny II (AGTR1)	A1166C
rs1799998	8q22	syntetaza aldosteronu (CYP11B2)	C-344T

Tabela 6. Wybrane polimorfizmy pojedynczych nukleotydów genu angiotensynogenu w badanej grupie osób.

	n	%
Locus rs4762 genu angiotensynogenu		
Homozygota CC	50	65,8
Heterozygota CT	25	32,9
Homozygota TT	1	1,3
Allel C	75	98,7
Allel T	26	34,2
Locus rs5049 genu angiotensynogenu		
Homozygota AA	4	5,1
Heterozygota AG	14	17,9
Homozygota GG	60	76,9
Allel A	18	23,1

Allel G	74	94,9
Locus rs5051 genu angiotensynogenu		
Homozygota AA	14	17,9
Heterozygota AG	44	56,4
Homozygota GG	20	25,6
Allel A	58	74,3
Allel G	64	82,0
Locus rs699 genu angiotensynogenu		
Homozygota CC	15	19,2
Heterozygota CT	45	57,7
Homozygota TT	18	23,1
Allel C	60	76,9
Allel T	63	80,7

Tabela 7. Wybrane polimorfizmy pojedynczych nukleotydów genów konwertazy angiotensyny, receptora typu 1 angiotensyny II i syntetazy aldosteronu w badanej grupie osób.

	n	%
Locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny		
Homozygota AA	14	17,9
Heterozygota AG	30	38,5
Homozygota GG	34	43,6
Allel A	44	56,4
Allel G	64	82,1
Locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II		
Homozygota CC	14	17,9

Heterozygota CT	41	52,6
Homozygota TT	23	29,5
Allel C	55	70,5
Allel T	64	82,0
Locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II		
Homozygota AA	60	76,9
Heterozygota AC	10	12,8
Homozygota CC	8	10,2
Allel A	70	89,7
Allel C	18	23,07
Locus rs179998 genu syntetazy aldosteronu		
Homozygota CC	23	29,5
Heterozygota CT	47	60,2
Homozygota TT	8	10,2
Allel C	70	89,7
Allel T	55	70,5

Tabela 8. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanej grupie osób.

SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	124,50 ± 14,64
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	70,49 ± 9,60
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	88,49 ± 10,36
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	127,50 ± 14,38



DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	74,85 ± 10,25
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	92,40 ± 10,47
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	118,25 ± 17,47
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	65,63 ± 11,56
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	83,17 ± 12,47
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	14,27 ± 3,46
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,69 ± 3,43
PP <sup>a</sup> (mmHg)	54,01 ± 10,69

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 9. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanej grupie.

Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	4,13 ± 0,65
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,53 ± 0,73
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,40 ± 0,13
FMD <sup>a</sup> (%)	9,64 ± 2,77
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	70,00 ± 55,16
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	12,8
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	2,6
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	1,3
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,72 ± 0,16
IIMT <sup>a</sup> (mm)	0,73 ± 0,16
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,72 ± 0,15

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 10. Wybrane polimorfizmy pojedynczych nukleotydów genu angiotensynogenu w badanych grupach osób wyodrębnionych w oparciu o kryterium rozpoznanego i leczonego farmakologicznie nadciśnienia tętniczego.

	Nadciśnienie tętnicze	
	TAK (n=52)	NIE (n=26)
Locus rs4762 genu angiotensynogenu		
Homozygota CC	64,7	57,7
Heterozygota CT	33,3	42,3
Homozygota TT	2,0	0,0
Allel C	98,0	100,0
Allel T	35,3	42,3
Locus rs5049 genu angiotensynogenu		
Homozygota AA	3,8	7,7
Heterozygota AG	17,3	15,4
Homozygota GG	78,5	76,9
Allel A	21,1	23,1
Allel G	96,1	92,3
Locus rs5051 genu angiotensynogenu		
Homozygota AA	15,4	19,2
Heterozygota AG	59,6	65,4
Homozygota GG	25,0	15,4
Allel A	75,0	84,6
Allel G	84,6	80,8

Locus rs699 genu angiotensynogenu		
Homozygota CC	17,3	23,1
Heterozygota CT	55,8	61,5
Homozygota TT	26,9	15,4
Allel C	73,1	84,6
Allel T	82,7	76,9

bez różnic istotnych statystycznie

Tabela 11. Wybrane polimorfizmy pojedynczych nukleotydów genów konwertazy angiotensyny, receptora typu 1 angiotensyny II i syntetazy aldosteronu w badanych grupach osób wyodrębnionych w oparciu o kryterium rozpoznanego i leczonego farmakologicznie nadciśnienia tętniczego.

	Nadciśnienie tętnicze	
	TAK (n=52)	NIE (n=26)
Locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny		
Homozygota AA	17,3	19,2
Heterozygota AG	40,4	34,6
Homozygota GG	42,3	46,1
Allel A	57,7	53,8
Allel G	82,7	80,8
Locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II		
Homozygota CC	25,0 *	11,5
Heterozygota CT	50,0 *	80,8
Homozygota TT	25,0 *	7,7
Allel C	75,0	92,3
Allel T	75,0	88,5
Locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II		
Homozygota AA	69,2 *	84,6

Heterozygota AC	17,3	7,7
Homozygota CC	13,5	7,7
Allel A	86,5	92,3
Allel C	30,8 *	15,4
Locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu		
Homozygota CC	25,0	19,2
Heterozygota CT	61,5	53,8
Homozygota TT	13,5	26,9
Allel C	86,5	73,1
Allel T	75,0	80,8

\* różnica istotna statystycznie ( $p < 0,05$ )

Tabela 12. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych grupach osób wyodrębnionych w oparciu o kryterium rozpoznanego i leczonego farmakologicznie nadciśnienia tętniczego.

	Nadciśnienie tętnicze	
	TAK (n=52)	NIE (n=26)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	127,25 ± 14,76 *	119,00 ± 12,97
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	70,40 ± 9,26	70,65 ± 10,43
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	89,35 ± 10,12	86,77 ± 10,83
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	129,15 ± 14,37	124,43 ± 14,42
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	73,50 ± 10,21	77,36 ± 10,21
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	92,05 ± 10,23	93,05 ± 11,27
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	123,27 ± 18,21 *	108,64 ± 15,02
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	65,42 ± 11,10	66,00 ± 12,81
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	84,04 ± 12,31	81,55 ± 13,07
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	14,38 ± 3,56	14,05 ± 3,32

VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,76 ± 3,58	11,55 ± 3,20
PP <sup>a</sup> (mmHg)	56,85 ± 11,09 *	48,35 ± 7,16
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	48,1	-

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 13. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych grupach osób wyodrębnionych w oparciu o kryterium rozpoznanego i leczonego farmakologicznie nadciśnienia tętniczego.

	Nadciśnienie tętnicze	
	TAK (n=52)	NIE (n=26)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	4,12 ± 0,66	4,13 ± 0,66
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,49 ± 0,72	4,59 ± 0,74
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,37 ± 0,13 *	0,46 ± 0,12

FMD <sup>a</sup> (%)	8,95 ± 2,79 *	11,02 ± 2,15
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	67,79 ± 55,45	74,42 ± 55,40
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	13,5	11,5
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	3,8	0,0
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	1,9	0,0
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,76 ± 0,16 *	0,64 ± 0,11
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,77 ± 0,16 *	0,64 ± 0,12
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,76 ± 0,15 *	0,64 ± 0,11

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 14. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs4762 genu angiotensynogenu.

	Allel T w locus rs4762 genu angiotensynogenu	
	TAK (n=18)	NIE (n=33)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	123,50 ± 13,60	129,55 ± 15,28
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	69,00 ± 8,55	71,55 ± 9,51
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	87,17 ± 8,93	90,88 ± 10,58
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	121,31 ± 11,71 *	138,08 ± 12,54
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	70,31 ± 9,63	77,17 ± 11,04
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	87,31 ± 8,18 *	98,14 ± 9,28
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	115,08 ± 15,29	129,08 ± 19,25
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	63,62 ± 10,52	68,08 ± 11,88
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	80,77 ± 10,85	88,42 ± 13,17
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	14,35 ± 4,44	14,44 ± 3,08
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,74 ± 4,47	11,64 ± 3,01
PP <sup>a</sup> (mmHg)	54,50 ± 11,76	58,00 ± 10,84
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	50,0	45,4

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego



Tabela 15. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs4762 genu angiotensynogenu.

	Allel T w locus rs4762 genu angiotensynogenu	
	TAK (n=18)	NIE (n=33)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	3,88 ± 0,75	4,27 ± 0,78
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,25 ± 0,82	4,64 ± 0,65
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,36 ± 0,14	0,37 ± 0,13
FMD <sup>a</sup> (%)	9,56 ± 3,14	8,65 ± 2,62
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	65,00 ± 56,83	70,91 ± 55,53
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0 *	21,2
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	6,1
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	3,0
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,73 ± 0,16	0,77 ± 0,17
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,75 ± 0,19	0,78 ± 0,15
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,74 ± 0,17	0,77 ± 0,15

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 16. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5049 genu angiotensynogenu.

	Locus rs5049 genu angiotensynogenu		
	Homozygota AA (n=2)	Heterozygota AG (n=9)	Homozygota GG (n=41)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	118,50 ± 3,54	130,44 ± 15,22	126,98 ± 15,00
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	68,00 ± 1,41	73,11 ± 10,04	69,93 ± 9,32
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	84,83 ± 0,24	92,22 ± 10,11	88,94 ± 10,35
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	139,00 ± 21,21	136,67 ± 18,97	126,90 ± 12,40
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	67,50 ± 12,02	74,17 ± 12,29	73,30 ± 9,86
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	91,33 ± 15,08	95,00 ± 13,03	91,17 ± 9,46
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	134,00 ± 36,77	119,50 ± 21,64	121,80 ± 17,66
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	67,50 ± 14,85	62,17 ± 9,77	66,40 ± 11,51

MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	89,67 ± 22,16	81,28 ± 12,95	84,87 ± 12,34
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,68 ± 4,90 #	12,01 ± 1,59 ^	15,04 ± 3,60
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	9,73 ± 1,51	11,03 ± 2,82	12,03 ± 3,78
PP <sup>a</sup> (mmHg)	50,50 ± 4,95	57,33 ± 13,77	57,05 ± 10,78
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	50,0	44,4	48,8

# różnica istotna statystycznie (p<0,05) AA vs. GG

^ różnica istotna statystycznie (p<0,05) AG vs. GG

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 17. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5049 genu angiotensynogenu.

	Locus rs5049 genu angiotensynogenu		
	Homozygota AA (n=2)	Heterozygota AG (n=9)	Homozygota GG (n=41)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	3,90 ± 0,42	4,08 ± 0,49	4,15 ± 0,70
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,30 ± 0,42	4,44 ± 0,51	4,51 ± 0,78

$\Delta$ BAD <sup>a</sup> (mm)	0,40 ± 0,10	0,37 ± 0,12	0,37 ± 0,14
FMD <sup>a</sup> (%)	10,32 ± 1,12	9,13 ± 3,32	8,84 ± 2,76
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	60,00 ± 30,00	76,67 ± 61,59	66,22 ± 56,02
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	22,2	12,2
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	0,0	4,9
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	0,0	2,4
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,66 ± 0,06	0,78 ± 0,22	0,76 ± 0,15
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,66 ± 0,06	0,72 ± 0,15	0,78 ± 0,06
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,66 ± 0,06	0,75 ± 0,17	0,77 ± 0,15

brak różnic istotnych statystycznie

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 18. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs5049 genu angiotensynogenu.

	Allel A w locus rs5049 genu angiotensynogenu	
	TAK (n=11)	NIE (n=41)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	128,27 ± 14,49	126,98 ± 15,00
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	72,18 ± 9,23	69,93 ± 9,32
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	90,88 ± 9,53	88,94 ± 10,35
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	137,25 ± 17,96	126,90 ± 12,40
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	72,50 ± 11,75	73,30 ± 9,86
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	94,08 ± 12,52	91,17 ± 9,46
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	123,13 ± 23,93	121,80 ± 17,66
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	63,50 ± 10,28	66,40 ± 11,51
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	83,38 ± 14,32	84,87 ± 12,34
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,95 ± 2,11 *	15,04 ± 3,60
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	10,79 ± 2,62	12,03 ± 3,78
PP <sup>a</sup> (mmHg)	56,09 ± 12,72	57,05 ± 10,78
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	54,5	48,8

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 19. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs5049 genu angiotensynogenu.

	Allel A w locus rs5049 genu angiotensynogenu	
	TAK (n=11)	NIE (n=41)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	4,05 ± 0,47	4,15 ± 0,70
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,42 ± 0,48	4,51 ± 0,78
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,37 ± 0,11	0,36 ± 0,14
FMD <sup>a</sup> (%)	9,35 ± 3,03	8,84 ± 2,76
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	73,64 ± 55,50	66,22 ± 56,02
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	18,2	12,2
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	4,9
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	2,4
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,75 ± 0,20	0,76 ± 0,15
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,71 ± 0,13	0,78 ± 0,16
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,73 ± 0,16	0,77 ± 0,15

brak różnic istotnych statystycznie

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 20. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu G w locus rs5049 genu angiotensynogenu.

	Allel G w locus rs5049 genu angiotensynogenu	
	TAK (n=50)	NIE (n=2)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	127,60 ± 14,94	118,50 ± 3,54
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	70,50 ± 9,43	68,00 ± 1,41
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	89,53 ± 10,28	84,83 ± 0,24
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	129,15 ± 14,37	139,00 ± 21,21
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	73,50 ± 10,21	67,50 ± 12,02
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	92,05 ± 10,23	91,33 ± 15,08
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	121,27 ± 18,21	134,00 ± 36,77

DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	65,42 ± 11,10	67,50 ± 14,85
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	84,04 ± 12,31	89,67 ± 22,16
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	14,49 ± 3,52	11,68 ± 4,90
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,84 ± 3,62	9,73 ± 1,51
PP <sup>a</sup> (mmHg)	57,10 ± 11,21	50,50 ± 4,95
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	48,0	50,0

brak różnic istotnych statystycznie

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 21. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu G w locus rs5049 genu angiotensynogenu.

	Allel G w locus rs5049 genu angiotensynogenu	
	TAK (n=50)	NIE (n=2)



Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	4,13 ± 0,67	3,90 ± 0,42
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,50 ± 0,74	4,30 ± 0,42
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,37 ± 0,13	0,40 ± 0,10
FMD <sup>a</sup> (%)	8,89 ± 2,83	10,32 ± 1,12
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	68,10 ± 56,55	60,00 ± 30,00
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	14,0	0,0
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	4,0	0,0
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	2,0	0,0
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,76 ± 0,16	0,66 ± 0,06
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,77 ± 0,16	0,66 ± 0,06
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,77 ± 0,16	0,66 ± 0,06

brak różnic istotnych statystycznie

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłónka

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 22. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5051 genu angiotensynogenu.

	Locus rs5051 genu angiotensynogenu		
	Homozygota AA (n=8)	Heterozygota AG (n=31)	Homozygota GG (n=13)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	118,38 ± 8,14	129,19 ± 14,57	128,08 ± 17,12
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	66,25 ± 4,06	72,10 ± 10,02	68,92 ± 9,07
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	83,63 ± 3,30	91,13 ± 10,40	88,64 ± 11,32
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	116,40 ± 12,58	131,61 ± 14,30	135,67 ± 10,58
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	67,60 ± 6,62	75,17 ± 10,86	73,33 ± 10,07
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	83,87 ± 7,00	93,98 ± 10,60	94,11 ± 6,87
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	111,20 ± 6,61	121,06 ± 19,62	139,33 ± 6,51
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	61,80 ± 3,19	65,83 ± 12,97	69,00 ± 6,00
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	78,27 ± 2,74	84,24 ± 14,09	92,44 ± 5,84
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	13,58 ± 3,12	14,16 ± 3,66	15,37 ± 3,62
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,58 ± 2,31	11,62 ± 4,06	12,21 ± 3,15
PP <sup>a</sup> (mmHg)	52,13 ± 9,99	57,10 ± 11,55	59,15 ± 10,48
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	75,0	38,7	53,8

brak różnic istotnych statystycznie

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 23. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5051 genu angiotensynogenu.

	Locus rs5051 genu angiotensynogenu		
	Homozygota AA (n=8)	Heterozygota AG (n=31)	Homozygota GG (n=13)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	3,81 ± 0,37	4,09 ± 0,74	4,40 ± 0,51
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,20 ± 0,42	4,45 ± 0,81	4,77 ± 0,60
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,39 ± 0,11	0,36 ± 0,14	0,37 ± 0,13
FMD <sup>a</sup> (%)	10,17 ± 2,89	8,90 ± 2,90	8,32 ± 2,41
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	37,50 ± 24,05	78,39 ± 58,44	61,15 ± 56,94
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	16,1	15,4
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	3,2	7,7
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	0,0	7,7
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,67 ± 0,12	0,76 ± 0,16	0,79 ± 0,17
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,73 ± 0,18	0,77 ± 0,17	0,79 ± 0,13
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,70 ± 0,15	0,77 ± 0,16	0,79 ± 0,14

brak różnic istotnych statystycznie

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 24. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs5051 genu angiotensynogenu.

	Allel A w locus rs5051 genu angiotensynogenu	
	TAK (n=39)	NIE (n=13)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	126,97 ± 14,12	128,08 ± 17,12
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	70,90 ± 9,39	68,92 ± 9,07
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	89,59 ± 9,84	88,64 ± 11,32
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	128,30 ± 15,10	135,67 ± 10,58
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	73,52 ± 10,45	73,33 ± 10,07
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	91,78 ± 10,68	94,11 ± 6,87
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	118,91 ± 17,96	139,33 ± 6,51
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	64,96 ± 11,61	69,00 ± 6,00
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	82,94 ± 12,69	92,44 ± 11,84
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	14,03 ± 3,52	15,37 ± 3,62
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,61 ± 3,74	12,21 ± 3,15

PP <sup>a</sup> (mmHg)	56,08 ± 11,31	59,15 ± 10,48
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	46,1	53,8

brak różnic istotnych statystycznie

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 25. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs5051 genu angiotensynogenu.

	Allel A w locus rs5051 genu angiotensynogenu	
	TAK (n=39)	NIE (n=13)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	4,03 ± 0,68	4,40 ± 0,51
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,40 ± 0,75	4,77 ± 0,60
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,37 ± 0,13	0,37 ± 0,13
FMD <sup>a</sup> (%)	9,16 ± 2,91	8,32 ± 2,41

Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	70,00 ± 55,52	61,15 ± 56,94
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	12,8	15,4
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	2,6	7,7
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	7,7
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,74 ± 0,16	0,79 ± 0,17
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,76 ± 0,17	0,79 ± 0,13
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,75 ± 0,16	0,79 ± 0,14

brak różnic istotnych statystycznie

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 26. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu G w locus rs5051 genu angiotensynogenu.

	Allel G w locus rs5051 genu angiotensynogenu
--	--

	TAK (n=44)	NIE (n=8)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	128,86 ± 15,17	118,38 ± 8,14
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	71,16 ± 9,76	66,25 ± 4,06
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	90,39 ± 10,61 *	83,63 ± 3,30
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	132,19 ± 13,27 *	116,40 ± 12,58
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	74,90 ± 10,53	67,60 ± 6,62
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	94,00 ± 10,01 *	83,87 ± 7,00
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	123,67 ± 19,35	111,20 ± 6,61
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	66,29 ± 12,16	61,80 ± 3,19
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	85,41 ± 13,33	78,27 ± 2,74
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	14,52 ± 3,65	13,58 ± 3,12
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,80 ± 3,78	11,58 ± 2,31
PP <sup>a</sup> (mmHg)	57,70 ± 11,17	52,13 ± 9,99
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	43,2 *	75,0

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 27. Funkcja śródbłónka naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu G w locus rs5051 genu angiotensynogenu.

	Allel G w locus rs5051 genu angiotensynogenu	
	TAK (n=44)	NIE (n=8)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	4,18 ± 0,69	3,81 ± 0,37
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,55 ± 0,76	4,20 ± 0,42
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,37 ± 0,13	0,39 ± 0,11
FMD <sup>a</sup> (%)	8,73 ± 2,75	10,17 ± 2,89
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	73,30 ± 57,89	37,50 ± 24,05
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	15,9	0,0
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	4,5	0,0
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	2,3	0,0
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,77 ± 0,16 *	0,67 ± 0,12
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,77 ± 0,16	0,73 ± 0,18
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,77 ± 0,15	0,70 ± 0,15

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłónka

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media



Tabela 28. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs699 genu angiotensynogenu.

	Locus rs699 genu angiotensynogenu		
	Homozygota CC (n=10)	Heterozygota CT (n=28)	Homozygota TT (n=14)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	116,90 ± 7,95 * #	130,61 ± 14,43	127,93 ± 16,46
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	67,20 ± 4,34	71,71 ± 10,23	70,07 ± 9,71
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	83,77 ± 3,25	91,35 ± 10,67	89,36 ± 11,20
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	121,22 ± 15,42	134,20 ± 14,16	133,00 ± 5,35
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	69,22 ± 7,14	74,60 ± 11,71	76,00 ± 9,80
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	86,56 ± 8,03	94,47 ± 11,44	95,00 ± 5,88
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	114,56 ± 18,26	122,93 ± 20,25	136,50 ± 7,77
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	63,44 ± 7,00	64,80 ± 12,93	73,25 ± 9,81
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	80,48 ± 10,16	84,18 ± 14,47	94,33 ± 4,06
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	12,90 ± 3,15	14,52 ± 3,65	15,16 ± 3,57
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,36 ± 2,12	11,81 ± 4,23	11,95 ± 3,18
PP <sup>a</sup> (mmHg)	49,70 ± 10,19	58,89 ± 10,66	57,86 ± 11,8
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	70,0	39,3	50,0

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05) CC vs. CT

# różnica istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ) CC vs. TT

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie  $\pm$  odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 29. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs699 genu angiotensynogenu.

	Locus rs699 genu angiotensynogenu		
	Homozygota CC (n=10)	Heterozygota CT (n=28)	Homozygota TT (n=14)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	3,86 $\pm$ 0,40	4,08 $\pm$ 0,76	4,41 $\pm$ 0,49
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,28 $\pm$ 0,47	4,42 $\pm$ 0,83	4,79 $\pm$ 0,58
$\Delta$ BAD <sup>a</sup> (mm)	0,42 $\pm$ 0,12	0,34 $\pm$ 0,13	0,39 $\pm$ 0,14
FMD <sup>a</sup> (%)	10,86 $\pm$ 2,93 * #	8,40 $\pm$ 2,59	8,67 $\pm$ 2,68
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	42,00 $\pm$ 23,24	76,07 $\pm$ 58,16	69,64 $\pm$ 63,26
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	17,9	14,3
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	3,6	7,1
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	0,0	7,1
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,64 $\pm$ 0,12 * #	0,78 $\pm$ 0,16	0,78 $\pm$ 0,17

IIMT <sup>a</sup> (mm)	0,68 ± 0,18	0,80 ± 0,16	0,77 ± 0,14
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,66 ± 0,15	0,79 ± 0,15	0,78 ± 0,14

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05) CC vs. CT

# różnica istotna statystycznie (p<0,05) CC vs. TT

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłónka

rIMT i IIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 30. Wybrane parametry 24-godzinne ambulatoryjne monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs699 genu angiotensynogenu.

	Allel C w locus rs699 genu angiotensynogenu	
	TAK (n=38)	NIE (n=14)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	127,00 ± 14,31	127,93 ± 16,46
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	70,53 ± 9,22	70,07 ± 9,71
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	89,35 ± 9,85	89,36 ± 11,20

SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	129,33 ± 15,68	133,00 ± 5,35
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	72,58 ± 10,40	76,00 ± 9,80
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	91,50 ± 10,83	95,00 ± 5,88
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	119,79 ± 19,56	136,50 ± 7,77
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	64,29 ± 10,92	73,25 ± 9,81
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	82,79 ± 12,91	94,33 ± 4,06
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	14,08 ± 3,56	15,16 ± 3,57
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,69 ± 3,75	11,95 ± 3,18
PP <sup>a</sup> (mmHg)	56,47 ± 11,18	57,86 ± 11,8
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	47,4	50,0

brak różnic istotnych statystycznie

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 31. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs699 genu angiotensynogenu.

	Allel C w locus rs699 genu angiotensynogenu	
	TAK (n=38)	NIE (n=14)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	4,02 ± 0,69	4,41 ± 0,49
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,38 ± 0,75	4,79 ± 0,58
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,36 ± 0,13	0,39 ± 0,14
FMD <sup>a</sup> (%)	9,05 ± 2,86	8,67 ± 2,68
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	67,11 ± 53,20	69,64 ± 63,26
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	13,2	14,3
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	2,6	7,1
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	7,1
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,75 ± 0,16	0,78 ± 0,17
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,77 ± 0,17	0,77 ± 0,14
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,76 ± 0,16	0,78 ± 0,14

brak różnic istotnych statystycznie

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 32. Wybrane parametry 24-godzinne ambulatoryjne monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs699 genu angiotensynogenu.

	Allel T w locus rs699 genu angiotensynogenu	
	TAK (n=42)	NIE (n=10)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	129,71 ± 14,99 *	116,90 ± 7,95
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	71,17 ± 9,97	67,20 ± 4,34
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	90,68 ± 10,76	83,77 ± 3,25
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	133,95 ± 12,69 *	121,22 ± 15,42
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	74,89 ± 11,09	69,22 ± 7,14
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	94,58 ± 10,37	86,56 ± 8,03
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	125,79 ± 19,01	114,56 ± 18,26
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	66,58 ± 12,59	63,44 ± 7,00
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	86,32 ± 13,55	80,48 ± 10,16
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	14,74 ± 3,59	12,90 ± 3,15
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,86 ± 3,86	11,36 ± 2,12
PP <sup>a</sup> (mmHg)	58,55 ± 10,71 *	49,70 ± 10,19
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	42,9	70,0

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 33. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs699 genu angiotensynogenu.

	Allel T w locus rs699 genu angiotensynogenu	
	TAK (n=42)	NIE (n=10)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	4,19 ± 0,69	3,86 ± 0,40
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,55 ± 0,77	4,28 ± 0,47
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,36 ± 0,13	0,42 ± 0,12
FMD <sup>a</sup> (%)	8,49 ± 2,59 *	10,86 ± 2,93
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	73,93 ± 59,21	42,00 ± 23,24
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	16,7	0,0
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	4,8	0,0
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	2,4	0,0
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,78 ± 0,16 *	0,64 ± 0,12

IIMT <sup>a</sup> (mm)	0,79 ± 0,15	0,68 ± 0,18
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,79 ± 0,15 *	0,66 ± 0,15

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłónka

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 34. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny.

	Locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny		
	Homozygota AA (n=9)	Heterozygota AG (n=21)	Homozygota GG (n=22)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	128,33 ± 17,69	127,90 ± 14,81	126,18 ± 14,10
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	71,78 ± 10,41	69,86 ± 8,91	70,36 ± 9,49
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	90,63 ± 12,12	89,21 ± 9,60	88,97 ± 10,21



SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	144,25 ± 9,60	127,14 ± 15,52	125,13 ± 9,66
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	84,50 ± 7,85	71,07 ± 10,01	72,25 ± 8,78
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	104,42 ± 6,19 * #	89,76 ± 10,20	89,88 ± 7,80
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	131,50 ± 20,63	119,71 ± 18,44	118,88 ± 17,29
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	72,50 ± 4,80	65,21 ± 12,29	62,25 ± 10,46
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	92,17 ± 9,93	83,38 ± 13,12	81,13 ± 11,45
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	15,52 ± 4,41	14,38 ± 3,50	13,88 ± 3,27
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,91 ± 3,71	11,58 ± 3,06	11,88 ± 4,12
PP <sup>a</sup> (mmHg)	56,56 ± 11,56	58,05 ± 12,35	55,82 ± 9,99
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	44,4	42,9	54,5

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05) AA vs. AG

# różnica istotna statystycznie (p<0,05) AA vs. GG

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 35. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny.

	Locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny		
	Homozygota AA (n=9)	Heterozygota AG (n=21)	Homozygota GG (n=22)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	4,63 ± 0,98	3,93 ± 0,54	4,10 ± 0,71
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	5,04 ± 0,64	4,28 ± 0,62	4,47 ± 0,76
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,41 ± 0,18	0,35 ± 0,14	0,37 ± 0,12
FMD <sup>a</sup> (%)	8,91 ± 2,70	8,76 ± 3,17	9,14 ± 2,56
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	71,67 ± 64,86	67,86 ± 59,36	66,14 ± 50,00
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	22,2	14,3	9,1
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	0,0	9,1
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	11,1	0,0	0,0
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,75 ± 0,18	0,78 ± 0,17	0,74 ± 0,16
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,73 ± 0,14	0,79 ± 0,18	0,76 ± 0,15
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,74 ± 0,15	0,78 ± 0,16	0,75 ± 0,15

brak różnic istotnych statystycznie

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 36. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny.

	Allel A w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny	
	TAK (n=30)	NIE (n=22)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	128,03 ± 15,42	126,18 ± 14,10
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	70,43 ± 9,25	70,36 ± 9,49
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	89,63 ± 10,23	88,97 ± 10,21
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	130,94 ± 15,94	125,13 ± 9,66
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	74,06 ± 10,98	72,25 ± 8,78
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	93,02 ± 11,21	89,88 ± 7,80
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	122,33 ± 18,99	118,88 ± 17,29
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	74,06 ± 11,37	62,25 ± 10,46
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	93,02 ± 12,77	81,13 ± 11,45
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	14,72 ± 3,76	13,88 ± 3,27
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,68 ± 3,21	11,88 ± 4,12
PP <sup>a</sup> (mmHg)	57,60 ± 11,94	55,82 ± 9,99
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	43,3	54,5

brak różnic istotnych statystycznie

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 37. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny.

	Allel A w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny	
	TAK (n=30)	NIE (n=22)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	4,14 ± 0,63	4,10 ± 0,71
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,51 ± 0,71	4,47 ± 0,76
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,37 ± 0,14	0,37 ± 0,12
FMD <sup>a</sup> (%)	8,81 ± 2,99	9,14 ± 2,56
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	69,00 ± 59,95	66,14 ± 50,00
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	16,7	9,1
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	9,1
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	3,3	0,0
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,77 ± 0,17	0,74 ± 0,16
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,77 ± 0,17	0,76 ± 0,15
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,77 ± 0,16	0,75 ± 0,15

brak różnic istotnych statystycznie

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 38. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu G w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny.

	Allel G w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny	
	TAK (n=43)	NIE (n=9)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	127,02 ± 14,30	128,33 ± 17,69
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	70,12 ± 9,11	71,78 ± 10,41
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	89,09 ± 9,80	90,63 ± 12,12
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	126,41 ± 13,46 *	144,25 ± 9,60
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	71,50 ± 9,38 *	84,50 ± 7,85

MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	89,80 ± 9,20 *	104,42 ± 6,19
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	119,41 ± 17,62	131,50 ± 20,63
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	64,14 ± 11,49	72,50 ± 4,80
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	82,56 ± 12,31	92,17 ± 9,93
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	14,13 ± 3,36	15,52 ± 4,41
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,73 ± 3,59	11,91 ± 3,71
PP <sup>a</sup> (mmHg)	56,91 ± 11,13	56,56 ± 11,56
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	48,8	44,4

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 39. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu G w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny.

	Allel G w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny	
	TAK (n=43)	NIE (n=9)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	4,02 ± 0,83	4,63 ± 0,78
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,38 ± 0,89	5,04 ± 0,84
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,36 ± 0,13	0,41 ± 0,14
FMD <sup>a</sup> (%)	8,96 ± 2,84	8,91 ± 2,70
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	66,98 ± 54,12	71,67 ± 64,86
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	11,6	22,2
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	4,6	0,0
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	11,1
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,76 ± 0,16	0,75 ± 0,18
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,77 ± 0,17	0,73 ± 0,14
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,77 ± 0,15	0,74 ± 0,15

brak różnic istotnych statystycznie

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 40. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II.

	Locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II		
	Homozygota CC (n=13)	Heterozygota CT (n=26)	Homozygota TT (n=13)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	139,77 ± 12,88 * #	122,54 ± 14,19	124,15 ± 10,60
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	74,23 ± 7,56	69,62 ± 10,04	68,15 ± 8,64
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	96,08 ± 7,61 * #	87,26 ± 10,73	86,82 ± 8,49
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	137,67 ± 15,49	129,46 ± 12,57	121,29 ± 14,12
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	73,67 ± 7,42	77,46 ± 9,63 ^	66,00 ± 10,17
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	95,00 ± 6,62	94,79 ± 9,95	84,43 ± 10,42
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	133,67 ± 19,36	117,00 ± 18,61	118,57 ± 13,23
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	68,83 ± 12,22	65,00 ± 12,06	63,29 ± 8,96
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	90,44 ± 11,76	82,33 ± 13,52	81,71 ± 9,85
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	13,43 ± 4,38	15,09 ± 3,38	13,94 ± 2,90
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,99 ± 5,10	12,10 ± 3,06	10,89 ± 2,73
PP <sup>a</sup> (mmHg)	65,54 ± 12,63 * #	52,92 ± 9,28	56,00 ± 8,23
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	15,4 * #	57,7	61,5

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05) CC vs. CT

# różnica istotna statystycznie (p<0,05) CC vs. TT

^ różnica istotna statystycznie (p<0,05) CT vs. TT

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze



MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 41. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II.

	Locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II		
	Homozygota CC (n=13)	Heterozygota CT (n=26)	Homozygota TT (n=13)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	4,29 ± 0,60	4,16 ± 0,71	3,89 ± 0,58
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,59 ± 0,66	4,57 ± 0,80	4,25 ± 0,63
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,30 ± 0,14 *	0,41 ± 0,13	0,36 ± 0,10
FMD <sup>a</sup> (%)	6,95 ± 2,97 * #	9,77 ± 2,45	9,30 ± 2,43
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	68,08 ± 53,25	74,42 ± 55,40	54,23 ± 59,54
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	23,1	11,5	7,7
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	7,7	3,8	0,0
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	3,8	0,0
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,92 ± 0,16 * #	0,69 ± 0,12	0,72 ± 0,13
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,83 ± 0,15	0,72 ± 0,17	0,80 ± 0,14
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,87 ± 0,14 * #	0,71 ± 0,14	0,76 ± 0,13

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05) CC vs. CT

# różnica istotna statystycznie (p<0,05) CC vs. TT

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 42. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II.

	Allel C w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II	
	TAK (n=39)	NIE (n=13)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	128,28 ± 15,89	124,15 ± 10,60
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	71,15 ± 9,44	68,15 ± 8,64
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	90,20 ± 10,57	86,82 ± 8,49
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	132,05 ± 13,68	121,29 ± 14,12
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	76,26 ± 8,97 *	66,00 ± 10,17
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	94,86 ± 8,84 *	84,43 ± 10,42
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	122,26 ± 19,96	118,57 ± 13,23
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	66,21 ± 11,91	63,29 ± 8,96
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	84,89 ± 13,24	81,71 ± 9,85

VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	14,52 ± 3,78	13,94 ± 2,90
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	12,06 ± 3,81	10,89 ± 2,73
PP <sup>a</sup> (mmHg)	57,13 ± 11,97	56,00 ± 8,23
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	43,6	61,54

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 43. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II.

	Allel C w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II	
	TAK (n=39)	NIE (n=13)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	4,20 ± 0,67	3,89 ± 0,58
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,57 ± 0,74	4,25 ± 0,63

$\Delta$ BAD <sup>a</sup> (mm)	0,37 ± 0,14	0,36 ± 0,10
FMD <sup>a</sup> (%)	8,83 ± 2,93	9,30 ± 2,43
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	72,31 ± 54,07	54,23 ± 59,54
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	15,4	7,7
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	5,1	0,0
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	2,6	0,0
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,77 ± 0,17	0,72 ± 0,13
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,76 ± 0,17	0,80 ± 0,14
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,76 ± 0,16	0,76 ± 0,13

bak różnic istotnych statystycznie

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłónka

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 44. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II.

	Allel T w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II	
	TAK (n=39)	NIE (n=13)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	123,08 ± 12,98 *	139,77 ± 12,88
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	69,13 ± 9,50	74,23 ± 7,56
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	87,11 ± 9,93 *	96,08 ± 7,61
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	126,60 ± 13,37	137,67 ± 15,49
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	73,45 ± 11,08	73,67 ± 7,42
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	91,17 ± 11,07	95,00 ± 6,62
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	117,55 ± 16,57	133,67 ± 19,36
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	64,40 ± 10,86	68,83 ± 12,22
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	82,12 ± 12,09	90,44 ± 11,76
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	14,70 ± 3,23	13,43 ± 4,38
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,68 ± 2,97	11,99 ± 5,10
PP <sup>a</sup> (mmHg)	53,95 ± 8,95 *	65,54 ± 12,63
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	59,0 *	15,4

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 45. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II.

	Allel T w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II	
	TAK (n=39)	NIE (n=13)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	4,07 ± 0,68	4,29 ± 0,60
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,46 ± 0,75	4,59 ± 0,66
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,39 ± 0,12 *	0,30 ± 0,14
FMD <sup>a</sup> (%)	9,61 ± 2,42 *	6,95 ± 2,97
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	67,69 ± 56,85	68,08 ± 53,25
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	10,3	23,1
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	2,6	7,7
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	2,6	0,0
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,70 ± 0,12 *	0,92 ± 0,16
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,75 ± 0,16	0,83 ± 0,15
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,72 ± 0,14 *	0,87 ± 0,14

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłónka

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 46. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II.

	Locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II		
	Homozygota AA (n=36)	Heterozygota AC (n=9)	Homozygota CC (n=7)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	122,14 ± 13,07 * #	133,89 ± 8,39	145,00 ± 13,06
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	69,53 ± 9,95	69,44 ± 5,10	76,14 ± 8,47
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	87,06 ± 10,42 *	90,93 ± 4,40	99,10 ± 8,11
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	126,11 ± 13,54	129,33 ± 10,69	143,50 ± 14,48
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	73,53 ± 11,37	70,67 ± 6,11	75,50 ± 7,37
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	91,05 ± 11,37	90,22 ± 2,87	98,17 ± 5,67
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	116,42 ± 16,21	131,67 ± 19,09	136,50 ± 19,40
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	64,16 ± 11,10	70,00 ± 15,34	67,33 ± 3,79
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	81,58 ± 12,17	88,78 ± 4,79	92,17 ± 14,48

VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	14,50 ± 3,09	15,94 ± 5,52	11,92 ± 1,96
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,69 ± 3,06	13,75 ± 5,87	9,86 ± 1,52
PP <sup>a</sup> (mmHg)	52,61 ± 8,05 * #	64,44 ± 9,82	68,86 ± 13,26
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	61,1 * #	22,2	14,3

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05) AA vs. AC

# różnica istotna statystycznie (p<0,05) AA vs. CC

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 47. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II.

	Locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II		
	Homozygota AA (n=36)	Heterozygota AC (n=9)	Homozygota CC (n=7)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	4,04 ± 0,63	4,21 ± 0,81	4,44 ± 0,58
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,45 ± 0,71	4,50 ± 0,88	4,73 ± 0,64
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,41 ± 0,11 * #	0,29 ± 0,13	0,29 ± 0,15



FMD <sup>a</sup> (%)	9,98 ± 2,18 * #	6,82 ± 2,49	6,41 ± 3,13
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	64,17 ± 51,16	71,67 ± 64,86	81,43 ± 70,28
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	8,3 #	11,1 ^	42,9
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	2,8	11,1	0,0
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	2,8	0,0	0,0
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,69 ± 0,11 * #	0,88 ± 0,14	0,96 ± 0,15
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,72 ± 0,14 * #	0,91 ± 0,16	0,84 ± 0,15
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,70 ± 0,12 * #	0,90 ± 0,14	0,90 ± 0,13

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05) AA vs. AC

# różnica istotna statystycznie (p<0,05) AA vs. CC

^ różnica istotna statystycznie (p<0,05) AC vs. CC

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłónka

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 48. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II.

	Allel A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II	
	TAK (n=45)	NIE (n=7)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	124,49 ± 13,09 *	145,00 ± 13,06
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	69,51 ± 9,14	76,14 ± 8,47
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	87,84 ± 9,61 *	99,10 ± 8,11
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	126,55 ± 13,02 *	143,50 ± 14,48
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	73,14 ± 10,75	75,50 ± 7,37
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	90,94 ± 10,56	98,17 ± 5,67
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	118,50 ± 16,99 *	136,50 ± 19,40
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	64,59 ± 10,40	70,00 ± 15,34
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	82,56 ± 11,65	92,17 ± 14,48
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	14,77 ± 3,61 *	11,92 ± 1,96
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	12,06 ± 3,72	9,86 ± 1,52
PP <sup>a</sup> (mmHg)	54,98 ± 9,59 *	68,86 ± 13,26
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	53,3 *	14,3

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 49. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II.

	Allel A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II	
	TAK (n=45)	NIE (n=7)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	4,08 ± 0,66	4,44 ± 0,58
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,46 ± 0,74	4,73 ± 0,64
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,38 ± 0,12	0,29 ± 0,15
FMD <sup>a</sup> (%)	9,34 ± 2,56 *	6,41 ± 3,13
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	65,67 ± 53,44	81,43 ± 70,28
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	8,9 *	42,9
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	4,4	0,0
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	2,2	0,0
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,72 ± 0,14 *	0,96 ± 0,15
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,76 ± 0,16	0,84 ± 0,15
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,74 ± 0,15 *	0,90 ± 0,13

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 50. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II.

	Allel C w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II	
	TAK (n=36)	NIE (n=16)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	138,75 ± 11,76 *	122,14 ± 13,07
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	72,38 ± 7,37	69,53 ± 9,95
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	94,50 ± 7,36 *	87,06 ± 10,42
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	137,43 ± 14,15 *	126,11 ± 13,54
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	73,43 ± 6,80	73,53 ± 11,37
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	94,76 ± 6,07	91,05 ± 11,37
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	134,43 ± 17,78 *	116,42 ± 16,21
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	68,86 ± 11,16	64,16 ± 11,10
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	90,71 ± 10,76	81,58 ± 12,17
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	14,07 ± 4,61	14,50 ± 3,09
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,93 ± 4,72	11,69 ± 3,06

PP <sup>a</sup> (mmHg)	66,38 ± 11,27 *	52,61 ± 8,05
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	18,7 *	61,1

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 51. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II.

	Allel C w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II	
	TAK (n=36)	NIE (n=16)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	4,31 ± 0,70	4,04 ± 0,63
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,60 ± 0,77	4,45 ± 0,71
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,29 ± 0,13 *	0,41 ± 0,11
FMD <sup>a</sup> (%)	6,64 ± 2,69 *	9,98 ± 2,18

Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	75,94 ± 65,15	64,17 ± 51,16
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	25,0	8,3
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	6,2	2,8
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	2,8
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,92 ± 0,14 *	0,69 ± 0,11
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,88 ± 0,16 *	0,72 ± 0,14
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,90 ± 0,13 *	0,70 ± 0,12

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 52. Wybrane parametry 24-godzinne ambulatoryjne monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu.

	Locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu
--	--

	Homozygota CC (n=13)	Heterozygota CT (n=32)	Homozygota TT (n=7)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	131,08 ± 12,61 #	128,50 ± 15,06 ^	114,43 ± 11,41
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	71,15 ± 10,36	70,13 ± 9,36	70,29 ± 7,76
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	91,13 ± 10,05	89,58 ± 10,54	85,00 ± 8,09
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	135,00 ± 11,28 #	133,00 ± 13,04 ^	114,00 ± 10,43
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	71,29 ± 11,04	74,92 ± 11,31	73,00 ± 7,46
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	92,52 ± 10,08	94,28 ± 10,90	86,67 ± 8,27
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	133,71 ± 18,28 #	122,54 ± 14,10 ^	104,00 ± 14,16
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	67,00 ± 12,03	65,23 ± 10,19	64,00 ± 13,67
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	89,24 ± 12,86	84,33 ± 10,73	77,33 ± 13,82
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	13,73 ± 2,82	14,96 ± 3,78	13,00 ± 3,66
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	12,33 ± 3,68	11,75 ± 3,78	10,76 ± 2,52
PP <sup>a</sup> (mmHg)	59,92 ± 10,30 #	58,38 ± 10,13 ^	44,14 ± 9,04
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	38,5	46,9	71,4

# różnica istotna statystycznie (p<0,05) CC vs. TT

^ różnica istotna statystycznie (p<0,05) CT vs. TT

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 53. Funkcja śródbłónka naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium genotypu w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu.

	Locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu		
	Homozygota CC (n=13)	Heterozygota CT (n=32)	Homozygota TT (n=7)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	3,84 ± 0,53	4,23 ± 0,73	4,19 ± 0,40
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,15 ± 0,57	4,59 ± 0,80	4,70 ± 0,39
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,32 ± 0,10 #	0,36 ± 0,13 ^	0,51 ± 0,11
FMD <sup>a</sup> (%)	8,23 ± 2,24 #	8,48 ± 2,47 ^	12,44 ± 2,87
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	79,62 ± 72,30	60,00 ± 43,77	81,43 ± 70,28
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	15,4	15,6	0,0
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	7,7	3,1	0,0
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	0,0	3,1	0,0
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,78 ± 0,16 #	0,78 ± 0,16 ^	0,62 ± 0,15
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,79 ± 0,13 #	0,79 ± 0,15 ^	0,60 ± 0,15
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,79 ± 0,12 #	0,78 ± 0,15 ^	0,61 ± 0,15

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłónka

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media



Tabela 54. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu.

	Allel C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu	
	TAK (n=45)	NIE (n=7)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	129,24 ± 14,30 *	114,43 ± 11,41
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	70,42 ± 9,55	70,29 ± 7,76
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	90,03 ± 10,31	85,00 ± 8,09
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	133,70 ± 12,19 *	114,00 ± 10,43
DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	73,65 ± 11,07	73,00 ± 7,46
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	93,67 ± 10,38	86,67 ± 8,27
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	126,45 ± 16,16 *	104,00 ± 14,16
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	65,85 ± 10,58	64,00 ± 13,67
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	86,05 ± 11,44	77,33 ± 13,82
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	14,59 ± 3,53	13,00 ± 3,66
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,92 ± 3,71	10,76 ± 2,52
PP <sup>a</sup> (mmHg)	58,82 ± 10,08 *	44,14 ± 9,04
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	44,4	71,4

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 55. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu.

	Allel C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu	
	TAK (n=45)	NIE (n=7)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	4,12 ± 0,69	4,19 ± 0,40
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,46 ± 0,76	4,70 ± 0,39
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,35 ± 0,12 *	0,51 ± 0,11
FMD <sup>a</sup> (%)	8,41 ± 2,39 *	12,44 ± 2,87
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	65,67 ± 53,44	81,43 ± 70,28
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	15,6	0,0
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	4,4	0,0
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	2,2	0,0
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,78 ± 0,16 *	0,62 ± 0,15

IIMT <sup>a</sup> (mm)	0,79 ± 0,15 *	0,60 ± 0,15
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,79 ± 0,14 *	0,61 ± 0,15

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 56. Wybrane parametry 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu.

	Allel T w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu	
	TAK (n=39)	NIE (n=13)
SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	125,97 ± 15,35	131,08 ± 12,61
DBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	70,15 ± 9,00	71,15 ± 10,36
MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)	88,76 ± 10,21	91,13 ± 10,05
SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	127,00 ± 15,03	135,00 ± 11,28

DBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	74,32 ± 10,08	71,29 ± 11,04
MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)	91,88 ± 10,55	92,52 ± 10,08
SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	116,68 ± 16,33 *	133,71 ± 18,28
DBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	64,84 ± 11,02	67,00 ± 12,03
MBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)	82,12 ± 11,87	89,24 ± 12,86
VSBP <sup>a</sup> (mmHg)	14,60 ± 3,79	13,73 ± 2,82
VDBP <sup>a</sup> (mmHg)	11,57 ± 3,57	12,33 ± 3,68
PP <sup>a</sup> (mmHg)	55,82 ± 11,28	59,92 ± 10,30
Wyrównanie nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>	51,3	38,5

\* różnica istotna statystycznie (p<0,05)

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze

MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze

PP - ciśnienie tętna

VDBP - zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego

Tabela 57. Funkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych w badanych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyodrębnionych w oparciu o kryterium występowania allelu T w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu.

	Allel T w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu	
	TAK (n=39)	NIE (n=13)
Natywna BAD <sup>a</sup> (mm)	4,22 ± 0,68	3,84 ± 0,53
BAD po wazokonstrykcji <sup>a</sup> (mm)	4,61 ± 0,84	4,15 ± 0,67
ΔBAD <sup>a</sup> (mm)	0,39 ± 0,14	0,32 ± 0,10
FMD <sup>a</sup> (%)	9,19 ± 2,94	8,23 ± 2,24
Szczyt FMD <sup>a</sup> (s)	63,85 ± 49,12	79,62 ± 72,30
Nieistotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	12,8	15,4
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	2,6	7,7
Niedrożność tętnicy szyjnej <sup>b</sup>	2,6	0,0
rIMT <sup>a</sup> (mm)	0,75 ± 0,17	0,78 ± 0,16
lIMT <sup>a</sup> (mm)	0,76 ± 0,17	0,79 ± 0,13
IMT <sup>a</sup> (mm)	0,75 ± 0,16	0,79 ± 0,12

brak różnic istotnych statystycznie

<sup>a</sup> wartości przedstawiają średnie ± odchylenie standardowe

<sup>b</sup> wartości przedstawiają wartości procentowe

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

Tabela 58. Wyniki estymacji modelu regresji wielokrotnej krokowej wstecznej określającego czynniki niezależnie powiązane ze średnim ciśnieniem tętniczym w 24-godzinym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego w badanej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym.

A.

Model dla: MBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)				
	wyraz wolny	HDL cholesterol <sup>a</sup> (mg/dl)	allel A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II <sup>b</sup>	β-blokery <sup>b</sup>
Współczynnik regresji	130,518	- 0,445	- 11,457	- 5,581
SEM of Rc	15,187	0,150	4,707	2,954
p	< 0,001	< 0,01	< 0,05	< 0,05

B.

Model dla: MBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)				
	wyraz wolny	allel T w locus rs4762 genu angiotensynogenu <sup>b</sup>	diuretyki <sup>b</sup>	allel G w locus rs5051 genu angiotensynogenu <sup>b</sup>
Współczynnik regresji	107,591	- 9,534	- 16,339	12,622

SEM of Rc	15,516	3,263	5,648	4,635
p	< 0,001	< 0,05	< 0,05	< 0,05

<sup>a</sup> zmienna ilościowa; <sup>b</sup> zmienna dichotomiczna, gdzie 1 - tak, 0 - nie

HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości

MBP - średnie ciśnienie tętnicze

SEM of RC - błąd standardowy współczynnika regresji

Tabela 59. Wyniki estymacji modelu regresji wielokrotnej krokowej wstecznej określającego czynniki niezależnie powiązane ze skurczowym ciśnieniem tętniczym w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego w badanej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym.

A.

Model dla: SBP z całej doby <sup>a</sup> (mmHg)				
	wyraz wolny	HDL cholesterol <sup>a</sup> (mg/dl)	Ca-blokery <sup>b</sup>	allel A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II <sup>b</sup>
Współczynnik regresji	177,245	- 1,208	- 8,228	- 11,755
SEM of Rc	20,605	0,152	3,426	4,952
p	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,05

B.

Model dla: SBP z godzin dziennych <sup>a</sup> (mmHg)
---

	wyraz wolny	allel T w locus rs4762 genu angiotensynogenu <sup>b</sup>	ACE inhibitory <sup>b</sup>	pleć męska <sup>b</sup>	cholesterol całkowity <sup>a</sup> (mg/dl)
Współczynnik regresji	134,934	- 23,231	- 49,036	19,627	0,138
SEM of Rc	56,541	6,765	20,136	8,429	0,064
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

C.

Model dla: SBP z godzin nocnych <sup>a</sup> (mmHg)				
	wyraz wolny	allel C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu <sup>b</sup>	cholesterol całkowity <sup>a</sup> (mg/dl)	cukrzyca typu 2 <sup>b</sup>
Współczynnik regresji	118,429	29,656	0,103	10,153
SEM of Rc	30,411	8,488	0,062	4,568
p	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05

<sup>a</sup> zmienna ilościowa; <sup>b</sup> zmienna dichotomiczna, gdzie 1 - tak, 0 - nie

ACE - konwertaza angiotensyny



HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości

SBP - skurczowe ciśnienie tętnicze

SEM of RC - błąd standardowy współczynnika regresji

Tabela 60. Wyniki estymacji modelu regresji wielokrotnej krokowej wstecznej określającego czynniki niezależnie powiązane z ciśnieniem tętna w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego w badanej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Model dla: PP <sup>a</sup> (mmHg)						
	wyraz wolny	HDL cholesterol <sup>a</sup> (mg/dl)	ACE inhibitory <sup>b</sup>	sartany <sup>b</sup>	Ca-blokery <sup>b</sup>	allel C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu <sup>b</sup>
Współczynnik regresji	113,128	- 1,107	- 6,096	- 5,549	- 2,531	2,798
SEM of Rc	3,874	0,063	1,350	1,260	0,874	1,597
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,05

<sup>a</sup> zmienna ilościowa; <sup>b</sup> zmienna dichotomiczna, gdzie 1 - tak, 0 - nie

ACE - konwertaza angiotensyny

HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości

PP - ciśnienie tętna

SEM of RC - błąd standardowy współczynnika regresji

Tabela 61. Wyniki estymacji modelu regresji logistycznej określającego czynniki niezależnie powiązane z wyrównaniem nadciśnienia tętniczego w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego w badanej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Model dla: Prawdopodobieństwo wyrównania nadciśnienia tętniczego <sup>b</sup>					
	wyraz wolny	allel A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II <sup>b</sup>	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	ACE inhibitory <sup>b</sup>	HDL cholesterol (mg/dl) <sup>a</sup>
Współczynnik regresji	0,973	0,226	- 0,204	0,993	0,094
SEM of Rc	0,493	0,171	0,096	0,380	0,049
p	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05

<sup>a</sup> zmienna ilościowa; <sup>b</sup> zmienna dichotomiczna, gdzie 1 - tak, 0 - nie

ACE - konwertaza angiotensyny

BMI - wskaźnik masy ciała

HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości

SEM of RC - błąd standardowy współczynnika regresji

Tabela 62. Wyniki estymacji modelu regresji wielokrotnej krokowej wstecznej określającego czynniki niezależnie powiązane z funkcją śródbłonna w badanej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Model dla: FMD <sup>a</sup> (%)						
	wyraz wolny	HDL cholesterol <sup>a</sup> (mg/dl)	ACE inhibitory <sup>b</sup>	triglicerydy <sup>a</sup> (mg/dl)	pleć męska <sup>b</sup>	allel A w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II <sup>b</sup>
Współczynnik regresji	4,206	0,289	0,985	- 0,010	- 0,406	1,575
SEM of Rc	0,683	0,012	0,288	0,001	0,160	0,275
p	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05

<sup>a</sup> zmienna ilościowa; <sup>b</sup> zmienna dichotomiczna, gdzie 1 - tak, 0 - nie

ACE - konwertaza angiotensyny

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłónka

HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości

SEM of RC - błąd standardowy współczynnika regresji

Tabela 63. Wyniki estymacji modelu regresji wielokrotnej krokowej wstecznej określającego czynniki niezależnie powiązane z grubością kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych w badanej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Model dla: IMT <sup>a</sup> (mm)						
	wyraz wolny	allel C w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu <sup>b</sup>	triglicerydy <sup>a</sup> (mg/dl)	Ca-blokery <sup>b</sup>	BMI <sup>a</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	β-blokery <sup>b</sup>
Współczynnik regresji	1,489	0,115	0,001	- 0,053	0,004	- 0,035

SEM of Rc	0,075	0,025	0,000	0,016	0,002	0,017
p	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05

<sup>a</sup> zmienna ilościowa; <sup>b</sup> zmienna dichotomiczna, gdzie 1 - tak, 0 - nie

BMI - wskaźnik masy ciała

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

SEM of RC - błąd standardowy współczynnika regresji

Tabela 64. Czulość i swoistość kryterium występowania allelu C i allelu T w locus rs4762 genu angiotensynogenu jako czynnika predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego.

	locus rs4762 genu angiotensynogenu			
	predykcja wyrównania NT		predykcja braku wyrównania NT	
	allel C	allel T *	allel C	allel T
	Czulość	analiza	0,667	analiza
Swoistość	niemiardajna	0,375	niemiardajna	0,333

Dokładność		0,529		0,471
Wartość predykcyjna dodatnia		0,545		0,455
Wartość predykcyjna ujemna		0,500		0,500
Iloraz wiarygodności wyniku dodatniego		1,067		0,938
Iloraz wiarygodności wyniku ujemnego		0,889		1,125
Wskaźnik J Youdena		0,042		- 0,042

\* allel T predyktorem wyrównania NT z dokładnością 52,9%

Tabela 65. Czulość i swoistość kryterium występowania allelu A i allelu G w locus rs5049 genu angiotensynogenu jako czynnika predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego.

	locus rs5049 genu angiotensynogenu
--	------------------------------------

	predykcja wyrównania NT		predykcja braku wyrównania NT	
	allel A *	allel G	allel A	allel G
Czułość	0,240	analiza	0,185	analiza
Swoistość	0,815	niemiarodajna	0,760	niemiarodajna
Dokładność	0,538		0,462	
Wartość predycyjna dodatnia	0,545		0,455	
Wartość predycyjna ujemna	0,537		0,463	
Iloraz wiarygodności wyniku dodatniego	1,296		0,772	
Iloraz wiarygodności wyniku ujemnego	0,933		1,072	
Wskaźnik J Youdena	0,055		- 0,055	

\* allel A predyktorem wyrównania NT z dokładnością 53,8%

Tabela 66. Czułość i swoistość kryterium występowania allelu A i allelu G w locus rs5051 genu angiotensynogenu jako czynnika predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego.

	locus rs5051 genu angiotensynogenu			
	predykcja wyrównania NT		predykcja braku wyrównania NT	
	allel A	allel G	allel A	allel G *
Czułość	0,720	0,760	0,778	0,926
Swoistość	0,222	0,074	0,280	0,240
Dokładność	0,462	0,404	0,538	0,596
Wartość predycyjna dodatnia	0,462	0,432	0,538	0,568
Wartość predycyjna ujemna	0,462	0,250	0,538	0,750
Iloraz wiarygodności wyniku dodatniego	0,926	0,821	1,080	1,218
Iloraz wiarygodności wyniku ujemnego	1,260	3,240	0,794	0,309
Wskaźnik J Youdena	- 0,058	- 0,166	0,058	0,166

\* allel G predyktorem braku wyrównania NT z dokładnością 59,6%



Tabela 67. Czulość i swoistość kryterium występowania allelu C i allelu T w locus rs699 genu angiotensynogenu jako czynnika predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego.

	locus rs699 genu angiotensynogenu			
	predykcja wyrównania NT		predykcja braku wyrównania NT	
	allel C	allel T	allel C	allel T *
Czulość	0,741	0,111	0,720	0,280
Swoistość	0,280	0,720	0,259	0,889
Dokladność	0,519	0,404	0,481	0,596
Wartość predycyjna dodatnia	0,526	0,300	0,474	0,700
Wartość predycyjna ujemna	0,500	0,429	0,500	0,571
Iloraz wiarygodności wyniku dodatniego	1,029	0,397	0,972	2,520
Iloraz wiarygodności wyniku ujemnego	0,926	1,235	1,080	0,810
Wskaźnik J Youdena	0,021	- 0,169	- 0,021	0,169

\* allel T predyktorem braku wyrównania NT z dokladnością 59,6%

Tabela 68. Czulość i swoistość kryterium występowania allelu A i allelu G w locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny jako czynnika predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego.

	locus rs4343 genu konwertazy angiotensyny			
	predykcja wyrównania NT		predykcja braku wyrównania NT	
	allel A	allel G	allel A *	allel G
Czulość	0,520	0,160	0,630	0,185
Swoistość	0,370	0,815	0,480	0,840
Dokladność	0,442	0,500	0,558	0,500
Wartość predycyjna dodatnia	0,433	0,444	0,567	0,556
Wartość predycyjna ujemna	0,455	0,512	0,545	0,488
Iloraz wiarygodności wyniku dodatniego	0,826	0,864	1,211	1,157
Iloraz wiarygodności wyniku ujemnego	1,296	1,031	0,772	0,970

Wskaźnik J Youdena	- 0,110	- 0,025	0,110	0,025
--------------------	---------	---------	-------	-------

\* allel A predyktorem braku wyrównania NT z dokładnością 55,8%

Tabela 69. Czulość i swoistość kryterium występowania allelu C i allelu T w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II jako czynnika predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego.

	locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II			
	predykcja wyrównania NT		predykcja braku wyrównania NT	
	allel C	allel T *	allel C	allel T
Czulość	0,815	0,407	0,680	0,080
Swoistość	0,320	0,920	0,185	0,593

Dokładność	0,577	0,654	0,423	0,346
Wartość predykcyjna dodatnia	0,564	0,846	0,436	0,154
Wartość predykcyjna ujemna	0,615	0,590	0,385	0,410
Iloraz wiarygodności wyniku dodatniego	1,198	5,093	0,835	0,196
Iloraz wiarygodności wyniku ujemnego	0,579	0,644	1,725	1,553
Wskaźnik J Youdena	0,135	0,327	- 0,135	- 0,327

\* allel T predyktorem wyrównania NT z dokładnością 65,4%

Tabela 70. Czulość i swoistość kryterium występowania allelu A i allelu C w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II jako czynnika predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego.

	locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II
--	--

	predykcja wyrównania NT		predykcja braku wyrównania NT	
	allel A	allel C	allel A	allel C *
Czułość	0,778	0,519	0,960	0,880
Swoistość	0,040	0,120	0,222	0,481
Dokładność	0,423	0,327	0,577	0,673
Wartość predycyjna dodatnia	0,467	0,389	0,533	0,611
Wartość predycyjna ujemna	0,143	0,188	0,857	0,813
Iloraz wiarygodności wyniku dodatniego	0,810	0,589	1,234	1,697
Iloraz wiarygodności wyniku ujemnego	5,556	4,012	0,180	0,249
Wskaźnik J Youdena	- 0,182	- 0,361	0,182	0,361

\* allel C predyktorem braku wyrównania NT z dokładnością 67,3%

Tabela 71. Czulość i swoistość kryterium występowania allelu C i allelu T w locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu jako czynnika predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego.

	locus rs1799998 genu syntetazy aldosteronu			
	predykcja wyrównania NT		predykcja braku wyrównania NT	
	allel C	allel T	allel C *	allel T
Czulość	0,800	0,200	0,926	0,296
Swoistość	0,074	0,704	0,200	0,800
Dokladność	0,423	0,462	0,577	0,538
Wartość predycyjna dodatnia	0,444	0,385	0,556	0,615
Wartość predycyjna ujemna	0,286	0,487	0,714	0,513
Iloraz wiarygodności wyniku dodatniego	0,864	0,675	1,157	1,481
Iloraz wiarygodności wyniku ujemnego	2,700	1,137	0,370	0,880
Wskaźnik J Youdena	- 0,126	- 0,096	0,126	0,096

\* allel C predyktorem braku wyrównania NT z dokladnością 57,7%

Tabela 72. Zestawienie istotnych statystycznie zależności pomiędzy polimorfizmami SNP w układzie renina-angiotensyna-aldosteron a wartościami ciśnienia tętniczego w 24-godzinnym monitorowaniu ambulatoryjnym.

SNP	Zmienna w SNP	Udokumentowana istotna statystycznie zależność
rs4762	obecność allelu T	niższe SBPd i MBPd, niezależny czynnik predykcji niższego SBPd i MBPd
rs5051	obecność allelu G	wyższe MBP, wyższe SBPd i MBPd, niezależny czynnik predykcji wyższego MBPd
rs699	homozygotyczność CC	niższe SBP
	obecność allelu T	wyższe SBP, wyższe SBPd
rs4343	homozygotyczność AA	wyższe MBPd
	obecność allelu G	niższe SBPd, DBPd i MBPd
rs5182	homozygotyczność CC	wyższe SBP i MBP
	heterozygotyczność CT	wyższe DBPd
	obecność allelu C	wyższe DBPd i MBPd
	obecność allelu T	niższe SBP i MBP
rs5186	homozygotyczność AA	niższe SBP i MBP
	obecność allelu A	niższe SBP i MBP, niższe SBPd, niższe SBPn, niezależny czynnik predykcji niższego SBP i MBP
	obecność allelu C	wyższe SBP i MBP, wyższe SBPd, wyższe SBPn
rs1799998	homozygotyczność TT	niższe SBP, niższe SBPd, niższe SBPn
	obecność allelu C	wyższe SBP, wyższe SBPd, wyższe SBPn, niezależny czynnik predykcji wyższego SBPn
	obecność allelu T	niższe SBPn

MBP - średnie ciśnienie tętnicze; MDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze; MSBP - średnie skurczowe ciśnienie tętnicze; przyrostek "d" - z godzin dziennych; przyrostek "n" - z godzin nocnych

Tabela 73. Zestawienie istotnych statystycznie zależności pomiędzy polimorfizmami SNP w układzie renina-angiotensyna-aldosteron a ciśnieniem tętna i zmiennością ciśnienia krwi w 24-godzinnym monitorowaniu ambulatoryjnym.

SNP	Zmienna w SNP	Udokumentowana istotna statystycznie zależność
rs5049	homozygotyczność GG	wyższa VSBP
	obecność allelu A	niższa VSBP
rs699	obecność allelu T	wyższe PP
rs5182	homozygotyczność CC	wyższe PP
	obecność allelu T	niższe PP
rs5186	homozygotyczność AA	niższe PP
	obecność allelu A	niższe PP, wyższa VSBP
	obecność allelu C	wyższe PP
rs1799998	homozygotyczność TT	niższe PP
	obecność allelu C	wyższe PP, niezależny czynnik predykcji wyższego PP

PP - ciśnienie tętna

VSBP - zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego



Tabela 74. Zestawienie istotnych statystycznie zależności pomiędzy polimorfizmami SNP w układzie renina-angiotensyna-aldosteron a wyrównaniem nadciśnienia tętniczego w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia krwi.

SNP	Zmienna w SNP	Udokumentowana istotna statystycznie zależność
rs5051	obecność allelu G	niższy odsetek wyrównanego nadciśnienia tętniczego
rs5182	homozygotyczność CC	niższy odsetek wyrównanego nadciśnienia tętniczego
	obecność allelu T	wyższy odsetek wyrównanego nadciśnienia tętniczego, predyktor wyrównania NT z dokładnością >65%
rs5186	homozygotyczność AA	wyższy odsetek wyrównanego nadciśnienia tętniczego
	obecność allelu A	wyższy odsetek wyrównanego nadciśnienia tętniczego, niezależny czynnik predykcji wyrównania NT
	obecność allelu C	niższy odsetek wyrównanego nadciśnienia tętniczego, predyktor braku wyrównania NT z dokładnością >67%

NT - nadciśnienie tętnicze

Tabela 75. Zestawienie istotnych statystycznie zależności pomiędzy polimorfizmami SNP w układzie renina-angiotensyna-aldosteron a niekorzystnymi wskaźnikami naczyniowymi w badaniu ultrasonograficznym.

SNP	Zmienna w SNP	Udokumentowana istotna statystycznie zależność
rs4762	obecność allelu T	niższy odsetek nieistotnych zwężeń w tt. szyjnych
rs5051	obecność allelu G	wyższa rIMT
rs699	homozygotyczność CC	wyższa FMD, niższa rIMT
	obecność allelu T	niższa FMD, wyższa rIMT i IMT
rs5182	homozygotyczność CC	niższa $\Delta$ BAD i FMD, wyższa rIMT i IMT
	obecność allelu T	wyższa $\Delta$ BAD i FMD, niższa rIMT i IMT
rs5186	homozygotyczność AA	wyższa $\Delta$ BAD i FMD, niższa rIMT i IMT
	obecność allelu A	wyższa FMD, niższa rIMT i IMT,

		niższy odsetek nieistotnych zwężeń w tt. szyjnych, niezależny czynnik predykcji wyższej FMD
	obecność allelu C	niższa $\Delta$ BAD i FMD, wyższa rIMT, lIMT i IMT
rs1799998	homozygotyczność TT	wyższa $\Delta$ BAD i FMD, niższa rIMT, lIMT i IMT
	obecność allelu C	niższa $\Delta$ BAD i FMD, wyższa rIMT, lIMT i IMT, niezależny czynnik predykcji wyższej IMT

BAD - średnica tętnicy ramiennej

FMD - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

rIMT i lIMT - grubość kompleksu intima-media mierzona po stronie prawej i lewej

IMT - uśredniona grubość kompleksu intima-media

