

AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU

AGNIESZKA ROJEK

OTYŁOŚĆ BRZUSZNA JAKO CZYNNIK RYZYKA  
ROZWOJU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO –  
WYNIKI 10-LETNIEJ PROSPEKTYWNEJ OBSERWACJI  
MŁODYCH ZDROWYCH MĘŻCZYZN

Rozprawa doktorska

Zakład Nadciśnienia Tętniczego,  
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii  
Akademia Medyczna w Gdańsku

promotor: prof dr hab. med. Krzysztof Narkiewicz

GDAŃSK 2009

## SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów używanych w pracy .....	3
1. Wstęp .....	5
2. Cele pracy .....	10
3. Materiał .....	11
4. Metodyka .....	13
4.1. Pomiar wskaźników antropometrycznych i podstawowe badania laboratoryjne .....	13
4.2. Pomiar ciśnienia tętniczego metodą tradycyjną .....	13
4.3. Całodobowa holterowska rejestracja ciśnienia tętniczego .....	14
4.4. Badanie echokardiograficzne .....	14
4.5. Badanie polimorfizmów genów ACE i angiotensynogenu .....	15
4.6. Analiza statystyczna .....	16
5. Wyniki .....	18
6. Dyskusja .....	56
6.1. Uwagi metodyczne .....	56
6.2. Zmiany wybranych parametrów po 10 latach obserwacji .....	60
6.3. Otyłość trzewna a regulacja układu krążenia .....	62
6.4. Wpływ obciążającego wywiadu rodzinnego w kierunku nadciśnienia tętniczego .....	66
6.5. Polimorfizm genu ACE i angiotensynogenu .....	69
7. Wnioski .....	73
8. Piśmiennictwo .....	74
9. Streszczenie .....	85
10. Spis rycin .....	89
11. Spis tabel .....	90

## Wykaz skrótów używanych w pracy

<b>ABPM</b>	całodobowe, automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego
<b>ACE</b>	konwertaza angiotensyny I
<b>AGT</b>	angiotensynogen
<b>AT</b>	angiotensyna II
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
<b>D</b>	delecja
<b>DD</b>	homozygota delecyjna
<b>DBP</b>	rozkurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)
<b>F</b>	wartość testu analizy wariancji
<b>FH+</b>	obciążający wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego
<b>HR</b>	częstość tętna ( $\text{min}^{-1}$ )
<b>I</b>	insercja
<b>ID</b>	heterozygota insercyjno-delecyjna
<b>II</b>	homozygota insercyjna
<b><i>locus</i></b>	miejsce genu na chromosomie
<b>n</b>	liczebność próby
<b>NS</b>	różnica nieznamienne statystycznie
<b>NT</b>	nadciśnienie tętnicze
<b>P</b>	wartość prawdopodobieństwa
<b>PCR</b>	reakcja łańcuchowa polimerazy
<b>pz</b>	par zasad ( <i>base pairs</i> )
<b>r</b>	współczynnik korelacji liniowej
<b>RAA</b>	układ renina-angiotensyna-aldosteron
<b>SBP</b>	skurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe
<b>vs</b>	w porównaniu z ...
<b>WHR</b>	wskaźnik pas/biodra
<b><math>\Delta</math></b>	różnica

## Badanie echokardiograficzne

(ujednolicony wykaz skrótów według Sekcji Echokardiografii

Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego)

<b>LVEDd</b>	wymiar końcoworozkurczowy lewej komory
<b>PWd</b>	grubość ściany tylnej w rozkurczu (cm)
<b>IVSd</b>	grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu (cm)
<b>PWs</b>	grubość tylnej ściany w skurczu (cm)
<b>IVSs</b>	grubość przegrody międzykomorowej w skurczu (cm)
<b>IVS/PW</b>	stosunek grubości przegrody międzykomorowej do tylnej ściany w rozkurczu
<b>EDV</b>	objętość końcoworozkurczowa lewej komory (ml)
<b>ESV</b>	objętość końcowoskurczowa lewej komory (ml)
<b>RWT</b>	względna grubość ściany lewej komory
<b>LVM</b>	masa lewej komory serca (g)
<b>LVM/BSA</b>	wskaźnik masy lewej komory, normalizowany do powierzchni ciała ( $\text{g}/\text{m}^2$ )
<b>LVM/H<sup>2.7</sup></b>	wskaźnik masy lewej komory, normalizowany do kwadratu wzrostu ( $\text{g}/\text{m}^{2.7}$ )
<b>LVCR</b>	przebudowa koncentryczna lewej komory
<b>LVH</b>	przerost koncentryczny lewej komory
<b>LVEH</b>	przerost ekscentryczny lewej komory
<b>LASF</b>	siła wyrzutu lewego przedsionka (kdyn)
<b>LA Vol</b>	objętość lewego przedsionka (ml)
<b>LA Vol/BSA</b>	indeks objętości lewego przedsionka, normalizowany do powierzchni ciała ( $\text{ml}/\text{m}^2$ )
<b>SV</b>	objętość wyrzutowa lewej komory (ml)
<b>CO</b>	objętość minutowa serca (L/min)
<b>CI</b>	indeks sercowy ( $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ )
<b>TPR</b>	całkowity opór obwodowy ( $\text{mmHg} * \text{L}^{-1}/\text{min}$ )
<b>TPRI</b>	wskaźnik całkowitego oporu obwodowego ( $\text{mmHg} * \text{L}^{-1} * \text{min}^{-1}/\text{m}^2$ )
<b>ESS</b>	naprężenie końcowoskurczowe lewej komory ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )
<b>EF</b>	frakcja wyrzucania lewej komory (%)
<b>E</b>	maksymalna prędkość fali wczesnego napływu (m/s)
<b>A</b>	prędkość maksymalna w czasie skurczu przedsionka (m/s)
<b>E/A</b>	stosunek E/A

## 1. Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest najważniejszą przyczyną udarów mózgu oraz jednym z głównych czynników ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego, niewydolności krążenia i schyłkowej niewydolności nerek. Z danych epidemiologicznych wynika, że na nadciśnienie tętnicze choruje 29% dorosłej populacji Polaków. U dalszych 30% obserwuje się tzw. ciśnienie tętnicze wysokie prawidłowe, które w późniejszym etapie może przejść w nadciśnienie tętnicze utrwalone [1]. U osób obciążonych wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego, prawdopodobieństwo jego rozwoju jest znamienne wyższe, a dziedziczenie ma charakter heterogenny [2-5]. W patogenezie nadciśnienia tętniczego odgrywają rolę interakcje na podłożu genetycznym poligenowym i środowiskowym [3,6-9].

Otyłość stanowi niezależny czynnik rozwoju nadciśnienia tętniczego i jego powikłań [7,8,10]. Mimo licznych programów zwalczania otyłości, jej częstość w krajach rozwiniętych gwałtownie wzrasta. Wraz z nią rośnie stopień niepełnosprawności oraz ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Według badania NATPOL III PLUS nadwaga i otyłość dotyczy 16 milionów Polaków [1,11-12]. W 2002 roku u co trzeciej osoby wykryto nadwagę, otyłość zaś blisko u 20% populacji [13-14]. Najnowsze badanie epidemiologiczne WOBASZ z 2005 roku wskazuje, że zwiększona masa ciała dotyczy ponad 60% mężczyzn [11]. Stopień otyłości definiuje się za pomocą wskaźnika masy ciała (BMI), wyrażonego jako iloraz masy ciała i wzrostu podniesionego do kwadratu ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Klasyfikacja otyłości na podstawie wskaźnika masy ciała (BMI)

	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
NADWAGA	25 – 29.9
OTYŁOŚĆ	
I STOPNIA	30 - 34.9
II STOPNIA	35 – 39.9
III STOPNIA	$\geq 40$

Otyłość brzuszna, uważana za kluczową składową zespołu metabolicznego, nie jest prostą pochodną BMI. Powszechnie zalecanym mierzalnym parametrem jest obwód talii wyrażony w centymetrach (Tabela 2) [15-18].

**Tabela 2.** Wskaźniki oceniające otyłość brzuszną u mężczyzn. Obwód talii mierzony w centymetrach jako jedna ze składowych zespołu metabolicznego, według dwóch najczęściej stosowanych definicji: NCEP-ATP III - 2001r., IDF - 2005r.

	OTYŁOŚĆ TRZEWNA
OBWÓD TALII	
NCEP-ATP III *	> 102 cm
IDF **	≥ 94 cm
WSKAŹNIK TALIA/BIODRA - WHR	> 0.9

\* The National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III [19-20]

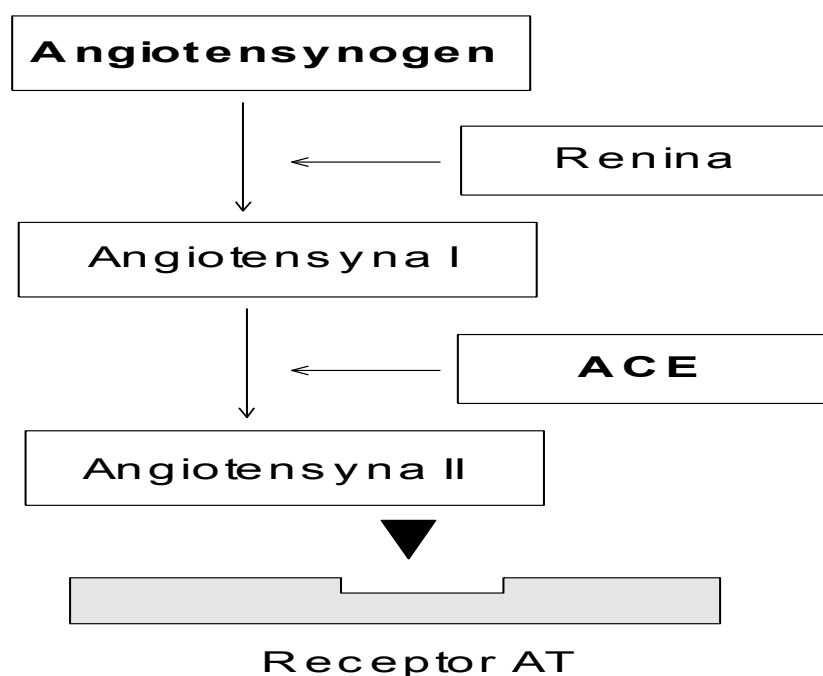
\*\* International Diabetes Federation [19,21]

Cztery piąte przypadków nadciśnienia tętniczego wiąże się z trzewnym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej, która jest znacznie bardziej aktywna metabolicznie od tkanki podskórnej [22-24]. Na przestrzeni lat dostrzeżono jej silny związek z zaburzeniami równowagi metabolicznej, co sprzyja rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy [22,25]. Kluczową rolę w tym mechanizmie pełnią duże insulinooporne adipocyty oraz produkty ich wydzielania – leptyna i rezystyna [15,23-24,26]. Mają bezpośredni wpływ na proliferację komórek śródbłonna naczyń, syntezę transformującego czynnika wzrostu -  $TGF\beta_1$ , białka C-reaktywnego (CRP), cytokin i selektyny P [13]. Nagromadzenie tych niekorzystnych substancji prowadzi do rozwoju zespołu metabolicznego, w którym każde współistniejące z otyłością zaburzenie – upośledzenie gospodarki węglowodanowej, lipidowej i nadciśnienie tętnicze – zwiększa tzw. ryzyko kardiometaboliczne [15,27]. Nagromadzenie tkanki tłuszczowej trzewnej związane jest z aktywacją układów neurohormonalnych, a zwłaszcza ze zwiększoną ekspresją składowych układu renina-angiotensyna –aldosteron (RAA).

RAA jest podstawowym mechanizmem warunkującym homeostazę organizmu, regulującym ciśnienie tętnicze i gospodarkę wodno-elektrolitową

[28-29]. Jednym z kluczowych elementów układu jest enzym odpowiadający za degradację bradykininy, konwertujący angiotensynę I (ACE) do angiotensyny II (Rycina 1). Ta ostatnia, poza bezpośrednim działaniem wasokonstrykcyjnym, odpowiedzialna jest za stymulację układu adrenergicznego, uwalnianie wazopresyny, aktywację monocytów i makrofagów oraz rozrost i proliferację mięśniówki gładkiej naczyń i mięśnia sercowego [3,28,30].

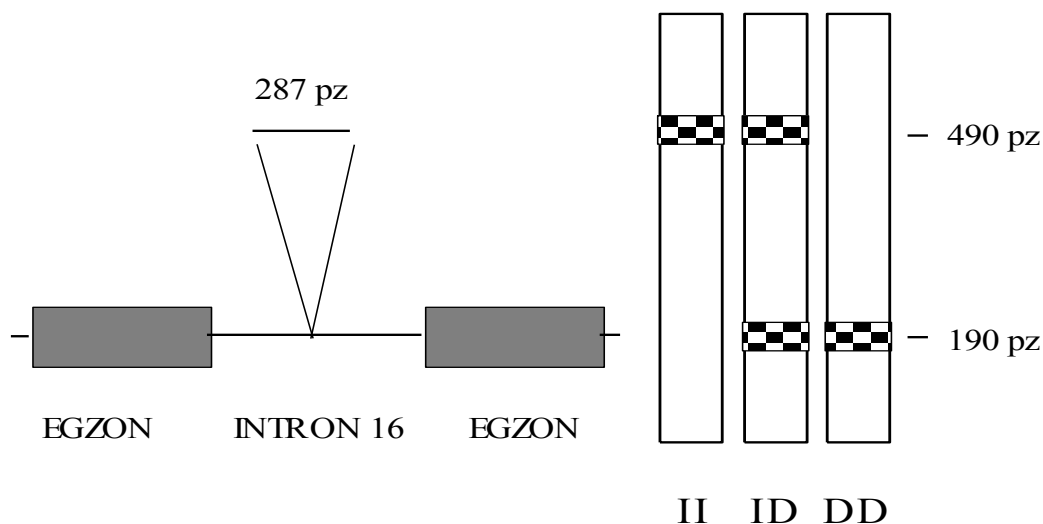
**Rycina1.** Schemat działania enzymu konwertującego angiotensynę I do II (ACE). Układ RAA.



Istnieje wiele przesłanek wskazujących, że zwiększona aktywność ACE jest niezależnym czynnikiem ryzyka miażdżycopochodnych chorób układu sercowo-naczyniowego [3,31-34]. W związku z tym poszukuje się czynników mających wpływ na aktywność ACE u osób zdrowych [30,35]. Badanie polimorfizmu genu ACE umożliwiło analizę podłoża genetycznego aktywności tego enzymu [32,36]. Gen ACE zlokalizowany jest na chromosomie 17, składa się z 26 egzonów i 25 intronów. Zidentyfikowano jego trzy formy genotypowe: insercyjną (II), insercyjno-delecyjną (ID), delecyjną (DD) (Rycina 2B). Insercja lub delecja charakteryzują się obecnością lub brakiem sekwencji repetytywnej

alu długości 287 par zasad w 16-tym intronie genu w prążku q23 (Rycina 2A) [3,36].

**Rycina 2.** Warianty polimorficzne (geny kandydaci) genu ACE: dwa homozygotyczne II i DD, jedna heterozygotyczna ID Elektroforeza poszczególnych genotypów (pz - par zasad)



W badaniu Framingham wykazano podwyższone ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego u mężczyzn z genotypem DD genu ACE [37]. Ponadto, istnieją dowody, że wariant homozygotyczny DD genu ACE, współistniejący z wyższym o 25-50% poziomem aktywności enzymu we krwi i tkankach [32,36,38], może wpływać na przebudowę, funkcję i masę lewej komory w chorobie wieńcowej oraz stanowić czynnik ryzyka zawału serca [3,31-33,39-46]. Związek między ekspresją polimorfizmu genu ACE, poziomem aktywności enzymu ACE a stężeniem angiotensyny II jest złożony [32]. Przypuszcza się, że nie jest to zależność bezpośrednia, a sprzężona z innymi czynnikami genetycznymi. Podobnie wysokość ciśnienia tętniczego zależy od wielu czynników addytywnych.

Badania układu RAA dotyczą także polimorfizmu genu angiotensynogenu (chromosom 1q42-43) i jego związku z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową [47-49]. Znanych jest kilka polimorfizmów wywodzących się z mutacji punktowych w pozycji 521 (cytozyna → tymina) i 704 (tymina → cytozyna) drugiego egzonu, czego efektem jest zamiana aminokwasów: treoniny metioniną w pozycji 174 – T174M i metioniny treoniną



w pozycji 235 – M235T. Dowiedziono, że u homozygot T235 wyższy jest poziom angiotensynogenu we krwi i tkankach o 10-20% w porównaniu z polimorfizmem M235 [32,45].

W toczących się badaniach konieczne jest precyzyjne scharakteryzowanie fenotypu probantów. Zastosowanie nieinwazyjnych, powtarzalnych metod badawczych układu krążenia, takich jak automatyczne całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego i badanie echokardiograficzne może istotnie przyczynić się do kompleksowego wyjaśnienia zmian regulacji układu krążenia i wskazać osoby z podwyższonym ryzykiem rozwoju otyłości brzusznej i nadciśnienia tętniczego. Właściwa identyfikacja czynników ryzyka umożliwia skuteczną prewencję pierwotną i wtórną poprzez wpływ na modyfikowalne czynniki oraz podjęcie właściwych działań terapeutycznych. Niezwykle ważne jest więc poznanie skali problemu współwystępowania otyłości brzusznej i nadciśnienia tętniczego oraz ich następstw.

## 2. Cele pracy

1. Ocena częstości występowania otyłości brzusznej i nadciśnienia tętniczego w grupie młodych mężczyzn. Określenie korelacji między wybranymi parametrami antropometrycznymi i hemodynamicznymi a zmiennością tych parametrów w ciągu 10-letniej prospektywnej obserwacji.
2. Określenie wpływu zmian wielkości obwodu talii na regulację układu krążenia w populacji młodych zdrowych mężczyzn.
3. Ocena związku rodzinnego obciążenia nadciśnieniem tętniczym z rozwojem otyłości brzusznej i wczesnymi zmianami w układzie sercowo-naczyniowym.
4. Ocena wpływu wybranych polimorfizmów genów ACE i angiotensynogenu na dystrybucję tkanki tłuszczowej, morfologię i funkcję lewej komory serca.

### 3. Materiał

Obserwacją prospektywną objęto 145 młodych zdrowych mężczyzn, studentów Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku.

Badanie przeprowadzono w dwóch etapach, w odstępie  $10 \pm 1,5$  lat, według protokołu zatwierdzonego przez Niezależną Komisję Bioetyczną do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku.

#### Profil badanych na przełomie 1994 -1995.

Do badania kwalifikowano w oparciu o poniższe kryteria:

1. pisemna zgoda na udział w projekcie
2. brak odchyłeń od normy w badaniu przedmiotowym oraz podstawowych badaniach laboratoryjnych
3. średnia wartość ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mmHg, (sześć pomiarów w trakcie dwóch oddzielnych wizyt)

Do badań nie włączano osób o następujących cechach:

1. palących ponad 10 sztuk papierosów dziennie
2. ze znacznym stopniem otyłości ( $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ )
3. wyczynowo trenujących sport

W Tabeli nr 3 umieszczono wyjściowe wartości parametrów antropometrycznych wszystkich badanych oraz 68 osób, które wzięły udział w kontrolnym badaniu po 10 latach.

**Tabela 3.** Średnie wartości (+/- SD) wybranych parametrów antropometrycznych populacji. Dane wyjściowe.

	N=145	N=68
WIEK (lata)	22.7 ± 2.0	23 ± 3.5
WZROST (cm)	181 ± 7.0	181 ± 7.0
WAGA (kg)	74.1 ± 12	74.8 ± 12.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.1 ± 2.7	22.7 ± 2.7
OBWÓD PASA (cm)	84.7 ± 8.3	84.7 ± 8.3
PAS/BIODRA - WHR	0.84 ± 0.04	0.84 ± 0.04

Żadna z powyższych różnic nie była znamienne statystycznie.

W latach 2003-2006 za pośrednictwem Naczelnej Izby Lekarskiej ustalono aktualne adresy zamieszkania dla 78 probantów, z czego do badania przystąpiło 68 osób. Średni wiek badanej populacji wynosił 31.5 ± 3.8 lat. Osoby, które wzięły udział w badaniu kontrolnym były reprezentatywne dla wcześniej badanej populacji.

## 4. Metodyka

### Model badania

Zgodnie z praktyką EBM (ang. *Evidence-Based Medicine*) próba ma charakter badania obserwacyjnego, prospektywnego.

Obserwowana grupa młodych mężczyzn, przed i po 10 latach, została poddana następującym badaniom:

1. Pomiary antropometryczne i podstawowe badania biochemiczne.
2. Pomiar ciśnienia tętniczego metodą tradycyjną
3. Całodobowa automatyczna rejestracja ciśnienia tętniczego
4. Badanie echokardiograficzne

Ponadto w latach 1994-1996 w badanej populacji oznaczono polimorfizm genów ACE i angiotensynogenu.

### **4.1. Pomiary wskaźników antropometrycznych i podstawowe badania laboratoryjne**

Każdorazowo oceniano: masę ciała, wzrost, obwód talii i bioder. Na tej podstawie wyznaczano wskaźnik masy ciała – BMI, wskaźnik pas/biodra – WHR (*Waist-to-Hip Ratio*), jako wykładnik otyłości centralnej [16]. Pomiaru obwodu talii dokonywano w połowie odległości między dolnym brzegiem łuku żebrowego i górnym brzegiem grzebienia kości biodrowej [18]. Przy wyznaczaniu BSA posłużono się formułą Boyd'a [50-51]. Podstawowe badania laboratoryjne obejmowały poziom: kreatyniny, elektrolitów, profil lipidowy, glukozy na czczo we krwi.

### **4.2. Pomiar ciśnienia tętniczego metodą tradycyjną**

Pomiary ciśnienia tętniczego przeprowadzano za pomocą sfigmomanometru rtęciowego – Riester 0124, zgodnie z zalecanym protokołem ESH-ESC [52]. Średnią wartość 3 pomiarów podczas jednej wizyty przyjmowano za ciśnienie tętnicze przygodne.

### 4.3. Całodobowa holterowska rejestracja ciśnienia tętniczego

Do 24-godzinnej rejestracji ciśnienia tętniczego użyto aparatów Spacelabs 90207. Zapisu ciśnienia tętniczego i tętna dokonywano w odstępach 20 minutowych w ciągu dnia (6.00-24.00) i 30 minutowych w ciągu nocy (00.00-6.00). Za fazę czuwania przyjęto godziny od 8.00 do 22.00, natomiast za fazę snu okres między 0.00 a 6.00.

Przy analizie danych, za niewiarygodne pomiary uznano te, w których [53]:

- ciśnienie skurczowe (SBP) nie przekraczało 50 mmHg lub przekraczało 240 mmHg,
- ciśnienie rozkurczowe (DBP) było niższe niż 40 mmHg lub wyższe niż 140 mmHg,
- ciśnienie tętna (różnica SBP i DBP) było mniejsze niż 10% wartości SBP,
- częstość tętna przekraczała 150/min lub była mniejsza niż 40/min.

Odchylenie standardowe wartości w poszczególnych strefach czasowych przyjęto za miarę zmienności ciśnienia tętniczego.

Przy rozpoznaniu nadciśnienia tętniczego posłużono się kryteriami *European Society of Hypertension* (ESH-ESC) [52].

### 4.4 Badanie echokardiograficzne

W latach 1994-1996 badania echokardiograficzne wykonano w Zakładzie Diagnostyki Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii AMG, aparatem Hewlett-Packard Sonos 1500, głowicą o częstotliwości 2,5 MHz.

Po 10 latach badanie kontrolne u 68 osób wykonano w Zakładzie Fizjologii Klinicznej i Zakładzie Nadciśnienia Tętniczego Katedry Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AMG na aparacie Aloka 5000.

Strukturę i funkcję mięśnia sercowego oceniano w prezentacji M, pod kontrolą obrazu dwuwymiarowego, z zastosowaniem doplera pulsacyjnego i ciągłego. Analizę wybranych parametrów przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi standardami *American Society of Echocardiography* [54-57]. Jednocześnie rejestrowano kończynowe odprowadzenie EKG. Liczone parametry uśredniano z 3 kolejnych cykli serca.

Przy wyznaczaniu masy lewej komory (LVM) zastosowano formułę Devereux [59]. Wskaźnik masy lewej komory (LVM/BSA) uzyskano przez znormalizowanie LVM do BSA i wzrostu podniesionego do potęgi 2.7 ( $LVM/H^{2.7}$ ) [55, 60]. Dla każdego badanego oszacowano prognozowaną LVM, co pozwoliło stworzyć indywidualne wartości referencyjne [60-61]. Względna grubość ścian lewej komory (RWT) obliczono z uwzględnieniem przegrody międzykomorowej i ściany tylnej. Pomiaru objętości końcowo-rozkurczowej i skurczowej lewej komory dokonano przy zastosowaniu formuły Teichholz'a. Napężenie późnoskurczowe ścian lewej komory obliczono ze wzoru Grossmana [62]. Siłę wyrzutu lewego przedsionka oznaczano na podstawie wzoru:  $LASF=0,53 \times MOA \times Va^2$  [63].

#### **4.5. Badanie polimorfizmów genów ACE i angiotensynogenu**

Analizę molekularną wykonano w Pracowni Hemogenetycznej Zakładu Medycyny Sądowej AMG.

Materiałem do badania DNA było 10 ml krwi żyłnej, pobieranej do numerowanych probówek z EDTA, jako antykoagulantem. Przy izolacji DNA posłużono się metodą nieenzymatyczną, z użyciem zestawu - „Easy DNA prep” firmy A&A Biotechnology Gdańsk lub metodą nieenzymatyczną i nieorganiczną.

Stężenie DNA oznaczano metodą fluorymetryczną, za pomocą wysokospecyficznego fluorochromu Hoechst 33258, wiążącego DNA w miejscu występowania pary adenina-tymina. Fluorochrom wzbudzano przy 365 nm. Emisję mierzono przy 460 nm. Na podstawie wzorcowych stężeń DNA z grasicy cielęcej (Sigma, USA) stwarzano krzywą kalibracyjną. Pomiarów wykonywano fluorymetrem TKO100 firmy Hoefer. Za pomocą elektroforezy na żelu agarozowym określano stopień spolimeryzowania DNA, względem standardu wielkości DNA.

##### Polimorfizm genu ACE

Badanie polimorfizmu genu ACE wykonano metodą PCR z zastosowaniem oligonukleotydów (starterów): 5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3' i 5' GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGAT 3' [64]. Amplifikację

przeprowadzono za pomocą aparatu Biometra (Trio-Thermoblock, RFN) przy użyciu termostabilnej polimerazy DNA (Taq polimeraza).

Do amplifikacji wykorzystywano 15  $\mu$ l mieszaniny reakcyjnej złożonej z: 10 pM oligonukleotydów, 25 ng matrycowego DNA, 1.5 mM  $MgCl_2$ , 3.5 j. Taq polimerazy (Promega, USA), 125  $\mu$ M dNTP (Promega), 1.5  $\mu$ l buforu do PCR. Produkty amplifikacji o długości 190 i/lub 490 par zasad poddawano elektroforezie na 1.5% żelu agarozowym barwionym bromkiem etydyny. Następnie uwidaczniiano je w świetle UV o długości fali 302 nm.

#### Polimorfizm genu angiotensynogenu

Poddano badaniu mutacje punktowe pozycji 521 (cytozyna-tymina) i 704 (tymina – cytozyna), dotyczące drugiego egzonu genu angiotensynogenu. Skutkiem wskazanych substytucji jest zamiana treoniny metioniną w pozycji 174 (polimorfizm T174M) oraz metioniny treoniną w pozycji 235 (polimorfizm M235T). Do analizy polimorfizmów wykorzystano oligonukleotydy: 5' GAT GCG CAC AAG GTC CTG TC 3' i 5'CCG CCC GCC CCG CCC GCC GCC CGC CCC GCC CGC CGC CCG CTG CTG TCC ACA CTG GCT CGC 3' [64].

Do amplifikacji zastosowano 30  $\mu$ l mieszaniny reakcyjnej składającej się z: 10 pM oligonukleotydów, 25 ng matrycowego DNA, 3.0 mM  $MgCl_2$ , 3.5 j. Taq polimerazy, 125  $\mu$ M dNTP, 3.0  $\mu$ l buforu do PCR. Produkty amplifikacji o długości 338 par zasad były poddawane analizie restrykcyjnej, przy zastosowaniu enzymów *NcoI* (mutacja 174M) i *BstUI* (mutacja 235T). W razie wystąpienia mutacji produktem cięcia były fragmenty o długości 246 i 92 par zasad dla *NcoI* oraz 279 i 59 p.z. dla *BstUI*. Wielkość fragmentów DNA określano według wzorca wielkości DNA 100 p.z. (Gibco BRL).

Produkty amplifikacji poddawano elektroforezie na żelu agarozowo - hydroksyetylocelulozowym (0.8% : 1.2%) barwionym bromkiem etydyny. Uwidaczniiano je w świetle UV 302 nm.

#### **4.6. Analiza statystyczna**

Dane zgromadzono w arkuszu kalkulacyjnym Excel (MSO 2003). Obliczenia statystyczne wykonano za pomocą pakietu Statistica ver.8.0, StatSoft, Inc. Próby poddane porównaniu charakteryzowały się rozkładem normalnym, bądź



zbliżonym do normalnego. Porównanie średnich wartości wykonano stosując test t-Studenta dla zmiennych niezależnych (jeden punkt obserwacji) oraz test t-Studenta dla zmiennych zależnych (dwa punkty obserwacji). Porównania częstości występowania opisanych stanów klinicznych przeprowadzono z wykorzystaniem nieparametrycznego testu chi-kwadrat. Przy analizie korelacji posłużono się regresją liniową jedno- i wieloczynnikową. Za znamienne przyjęto  $P < 0.05$ .

## 5. Wyniki

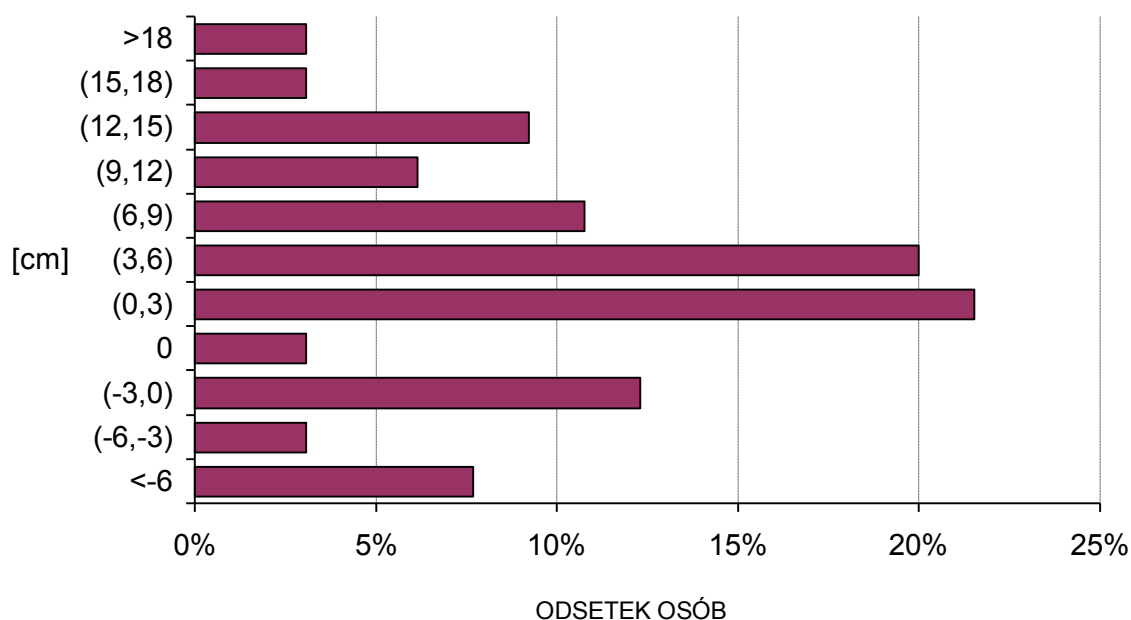
### 5.1. Zmienność wybranych parametrów antropometrycznych i hemodynamicznych w 10-letniej obserwacji grupy młodych zdrowych mężczyzn.

#### 5.1.1. Pomiary antropometryczne – zmiana obwodu talii i wskaźnika masy ciała po 10 latach

U 23% mężczyzn obwód talii uległ zmniejszeniu. Niewielki odsetek populacji zachował pomiar sprzed 10 lat (Rycina 3). W 74% przypadków zaobserwowano tendencję do wzrostu obwodu talii. Przyrost do 6 cm dotyczył 41% badanych.

**Rycina 3.** Procentowy rozkład populacji młodych mężczyzn, w zależności od zmiany obwodu talii po 10 latach w stosunku do wielkości wyjściowych.

ZMIANA OBWODU PASA  
PRZEDZIAŁ

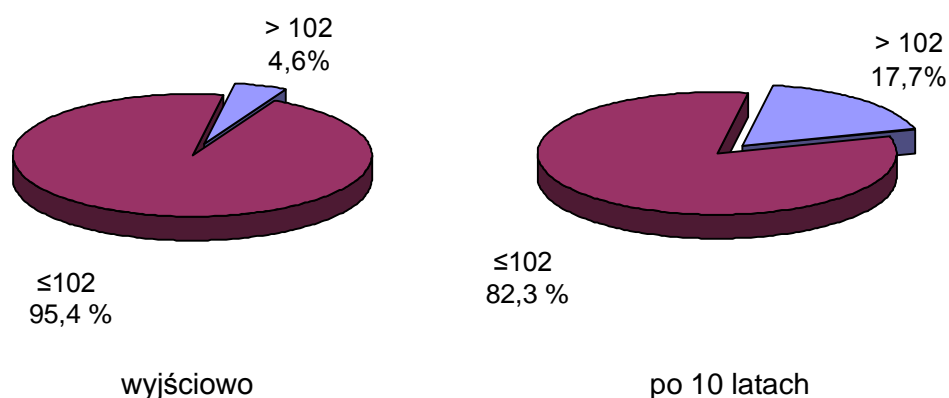


*Zakres zmian obwodu talii wyrażono w 3-centymetrowych przedziałach*

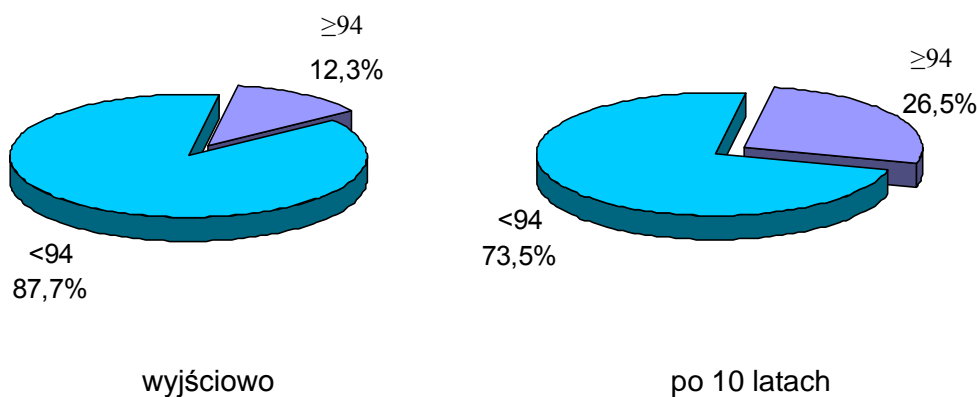
Otyłość brzuszna, definiowaną na podstawie kryterium NCEP-ATPIII (*The National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*) [20], rozpoznawano czterokrotnie częściej niż przed 10 laty ( $P < 0.001$ ) (rycina 4A). Uwzględniając zalecenia IDF (*International Diabetes Federation*) [21], otyłość trzewną rozpoznawano dwukrotnie częściej niż wyjściowo ( $P < 0.001$ ) (Rycina 4B). Kryterium rozpoznania zespołu metabolicznego według IDF spełniało 8% badanych.

**Rycina 4.** Częstość występowania otyłości brzusznej przed i po 10 latach obserwacji grupy młodych zdrowych mężczyzn.

- A. Rozpoznanie otyłości brzusznej według obwodu pasa  $> 102$  cm (zalecenia NCEP-ATPIII).

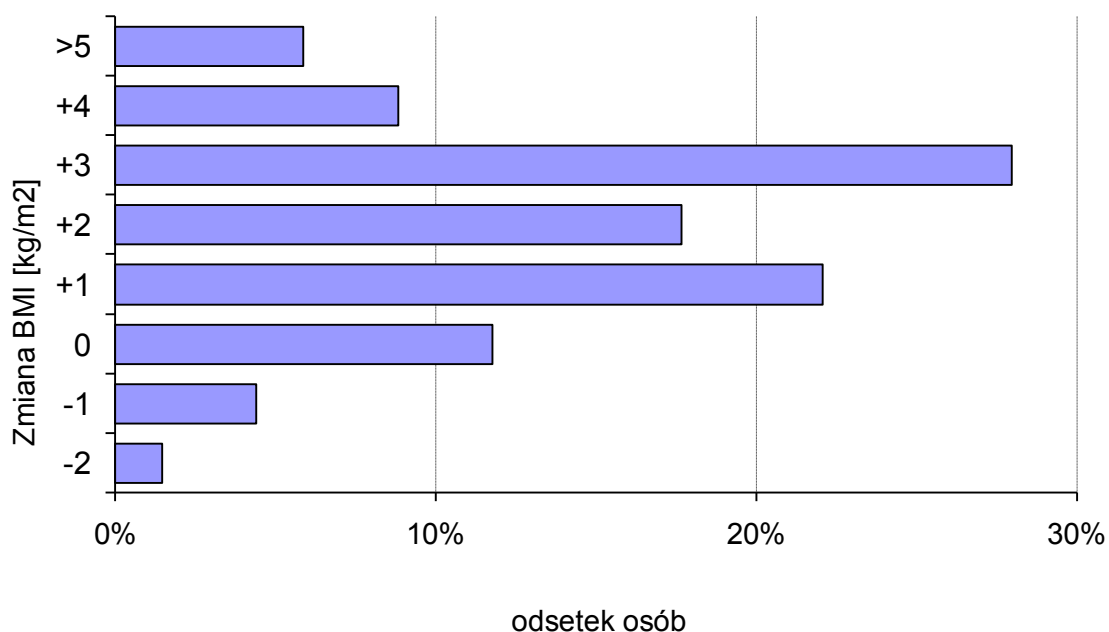


- B. Rozpoznanie otyłości brzusznej według obwodu pasa  $\geq 94$  cm (zalecenia IDF).



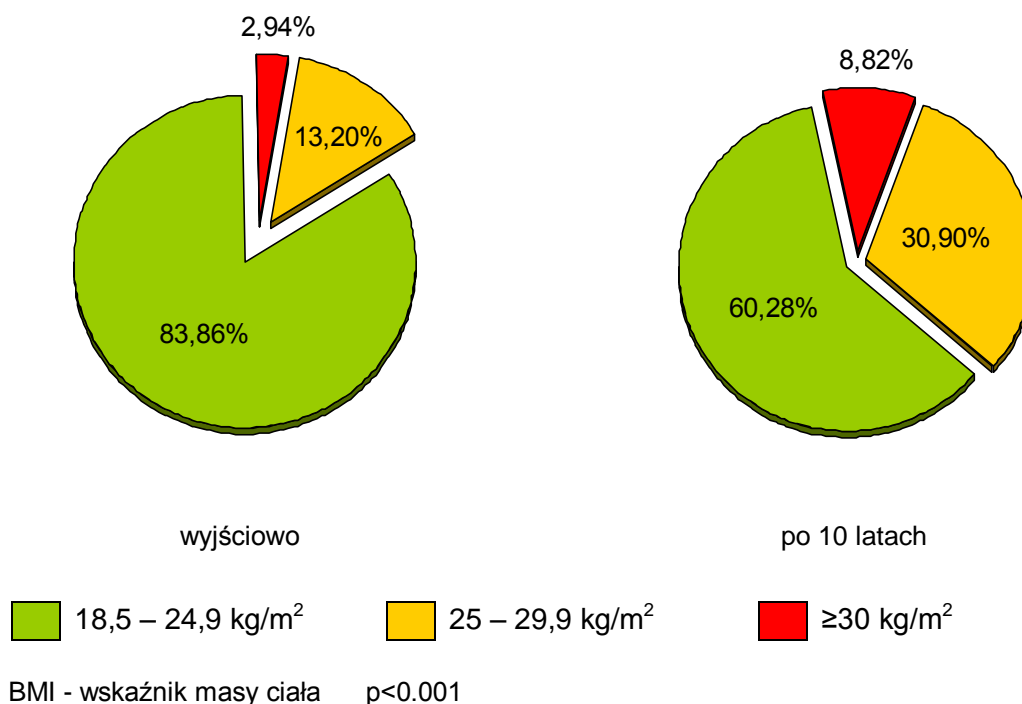
Na Rycinie 5 zilustrowano procentowy rozkład badanej populacji w zależności od zmiany wskaźnika masy ciała (BMI) po 10 latach. Przyrost BMI dotyczył 83% mężczyzn, z czego u 28% wynosił 3 kg/m<sup>2</sup>. W 11% przypadków BMI nie zmieniło się, w 6% uległo obniżeniu.

**Rycina 5** Procentowy rozkład populacji w zależności od przyrostu wskaźnika masy ciała (BMI) po 10 latach obserwacji.



W badanej grupie trzykrotnie częściej rozpoznawano nadwagę niż przed 10 latami (13.2% vs 30.9%,  $P < 0.001$ ). U 8.8% mężczyzn stwierdzono otyłość, przy czym dwie osoby rozwinęły otyłość II stopnia ( $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) (Rycina 6).

**Rycina 6.** Częstość występowania nadwagi i otyłości (według BMI) przed i po 10 latach



Wyjściowy obwód talii i wskaźnik masy ciała (BMI) ściśle korelowały z wielkościami tych parametrów po 10 latach, ale nie warunkowały stopnia ich przyrostu (Tabela 4).

**Tabela 4.** Korelacje obwodu talii i wskaźnika masy ciała (BMI) z przyrostem i wielkością tych pomiarów po 10 latach.

	OBWÓD TALII PO 10 LATACH	ZMIANA OBWODU TALII	BMI PO 10 LATACH	ZMIANA BMI
OBWÓD TALII	0.73 ***	-0.14	0.67 ***	-0.13
BMI	0.71 ***	0.01	0.79 ***	-0.15

\*\*\*  $P < 0.001$ . Współczynnik korelacji liniowej Pearsona

W grupie z przyrostem obwodu talii mężczyźni mieli znamienne wyższy indeks talia/biodra od reszty populacji ( $0.88 \pm 0.05$  vs  $0.81 \pm 0.05$ ,  $P < 0.001$ ). Dotyczyło to także BMI ( $25.4 \pm 3.0$  vs  $23.1 \pm 3.2$  kg/m<sup>2</sup>,  $P < 0.01$ ).

### 5.1.2. Profil ciśnienia tętniczego i tętna.

Ciśnienie tętnicze mierzone metodą tradycyjną było zbliżone w pomiarach wyjściowych i po 10 latach obserwacji. W automatycznej dobowej rejestracji średnie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) były znamienne wyższe w grupie badanej po 10 latach (Tabela 5).

**Tabela 5.** Profil ciśnienia tętniczego i tętna w pomiarach tradycyjnych i całodobowej automatycznej rejestracji. 10-letnia prospektywna obserwacja młodych zdrowych mężczyzn.

	WARTOŚCI WYJŚCIOWE	WARTOŚCI PO 10 LATACH	P
SBP (mmHg)			
przygodne	128 ± 14	127 ± 12	NS
czuwanie	125 ± 10	129 ± 10	0.01
sen	109 ± 9	115 ± 12	<0.001
DBP (mmHg)			
przygodne	77.2 ± 8.5	77.3 ± 9.2	NS
czuwanie	74.2 ± 7.0	80.3 ± 6.9	<0.001
sen	59.5 ± 7.3	66.4 ± 8.3	<0.001
TĘTNO (min <sup>-1</sup> )			
przygodne	69.5 ± 10.8	72.9 ± 9.9	NS
czuwanie	76.2 ± 9.0	79.8 ± 9.4	0.005
sen	58.7 ± 8.2	65.0 ± 9.8	<0.001

SBP- ciśnienie tętnicze skurczowe DBP- ciśnienie tętnicze rozkurczowe

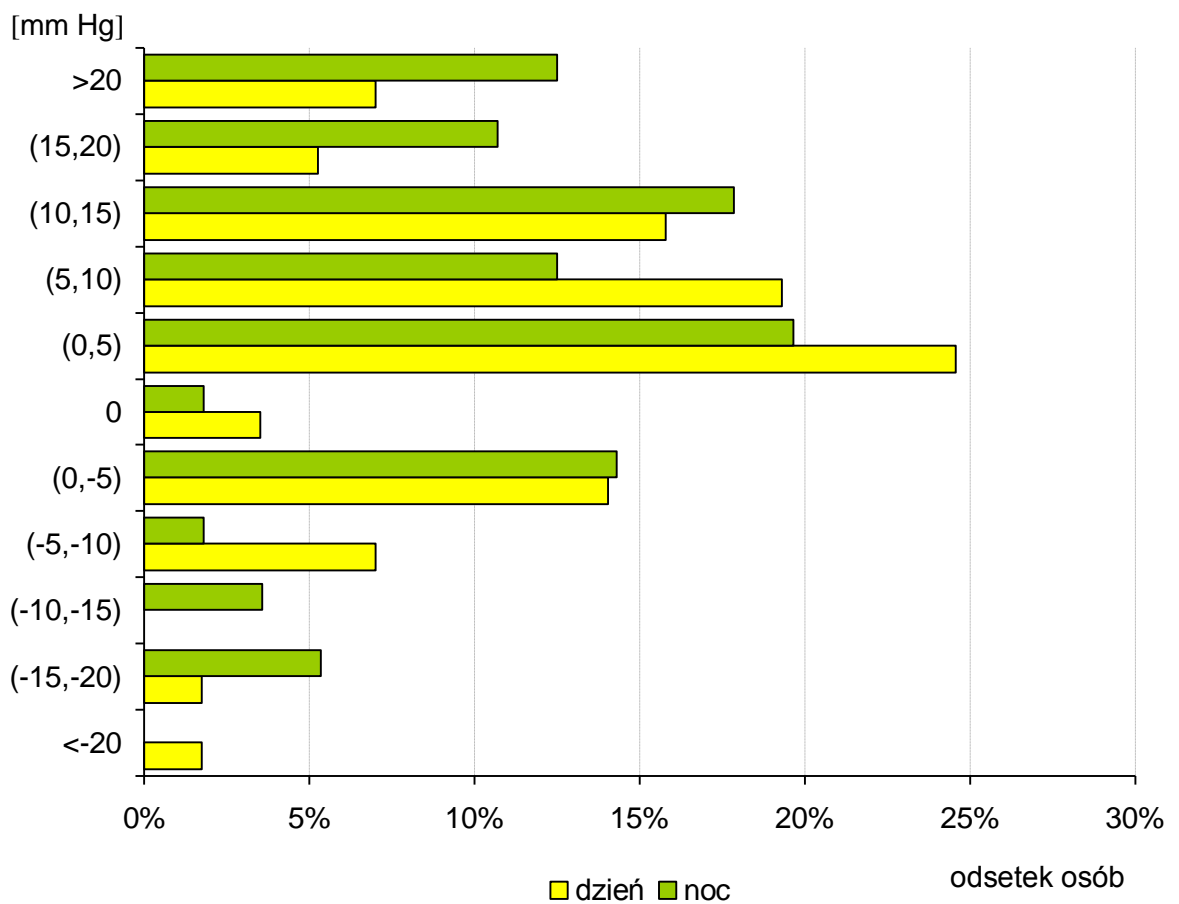
Największe różnice dla SBP i DBP dotyczyły okresu spoczynku. W całodobowej rejestracji po 10 latach, zaznaczała się tendencja do większej częstości tętna zarówno w trakcie snu jak i czuwania (Tabela 5).

Na Rycinie 7 zilustrowano procentowy rozkład różnicy dobowego profilu średnich wartości SBP i DBP po 10-latach obserwacji, w stosunku do parametrów wyjściowych. Ponad 50% badanej populacji miało przyrost rozkurczowego ciśnienia tętniczego sięgający do 10 mmHg w okresie

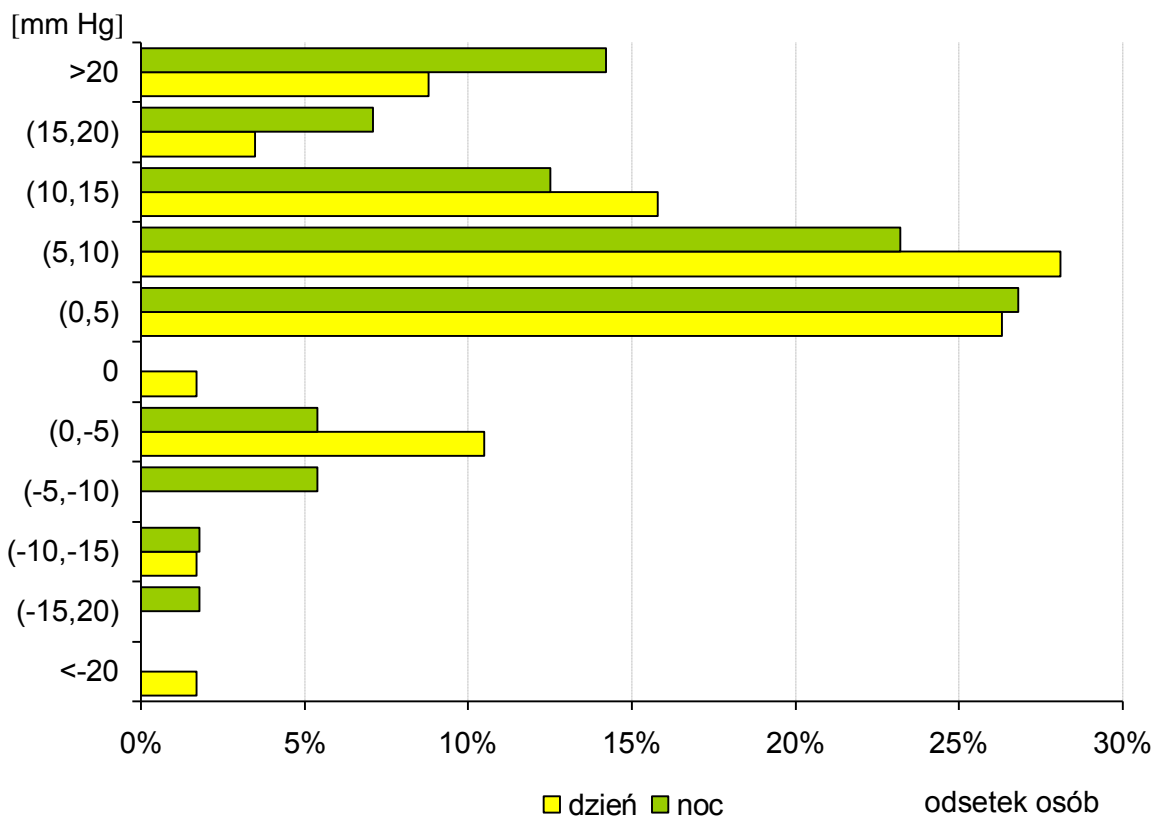
spoczynku i czuwania (Rycina 7B). Podobnie u ponad połowy badanych obserwowano tendencję do całodobowego wzrostu SBP (Rycina 7A).

**Rycina 7.** Rozkład różnicy ciśnienia skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) w profilu całodobowym. Porównanie wyników sprzed i po 10 latach.

A) Zmiana średnich wartości SBP. Zakres zmian w przedziale 5 mm Hg



B) Zmiana średnich wartości DBP. Zakres zmian w przedziale 5 mm Hg

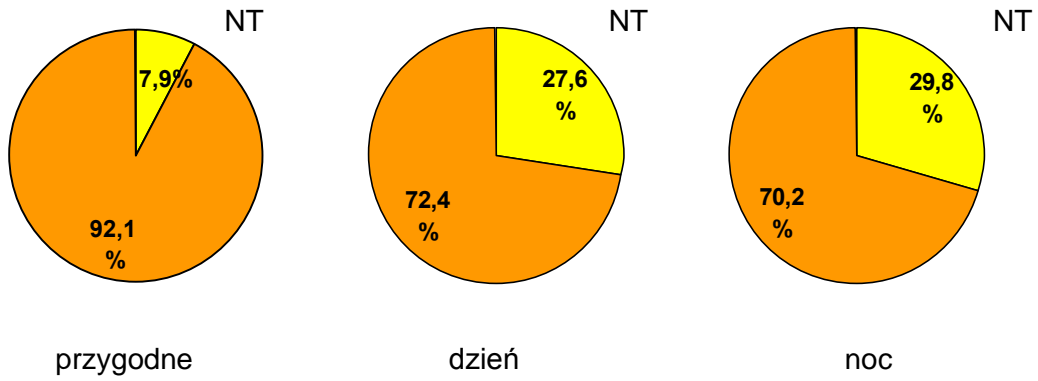


Na początku obserwacji nie wykazano różnic wartości ciśnienia tętniczego przygodnego w badanej grupie mężczyzn. Po 10 latach 17% badanych spełniało kryteria rozpoznania nadciśnienia tętniczego w pomiarach tradycyjnych (Rycina 8C). U 40% zarejestrowano podwyższone wartości ciśnienia tętniczego z okresu dnia lub nocy. Odsetek rozpoznanego nadciśnienia tętniczego na podstawie całodobowej automatycznej rejestracji był wyższy niż w pomiarach tradycyjnych ( $P < 0.001$ ) (Rycina 8).

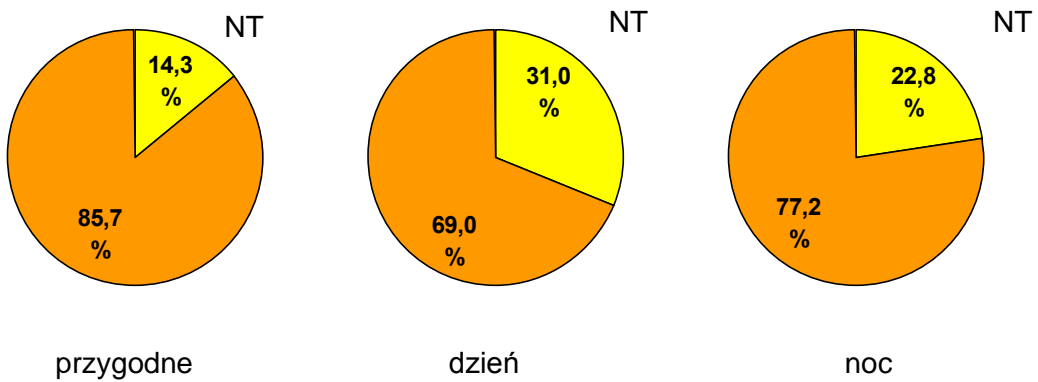


**Rycina 8** Nadciśnienie tętnicze (NT) po 10 latach obserwacji grupy zdrowych mężczyzn

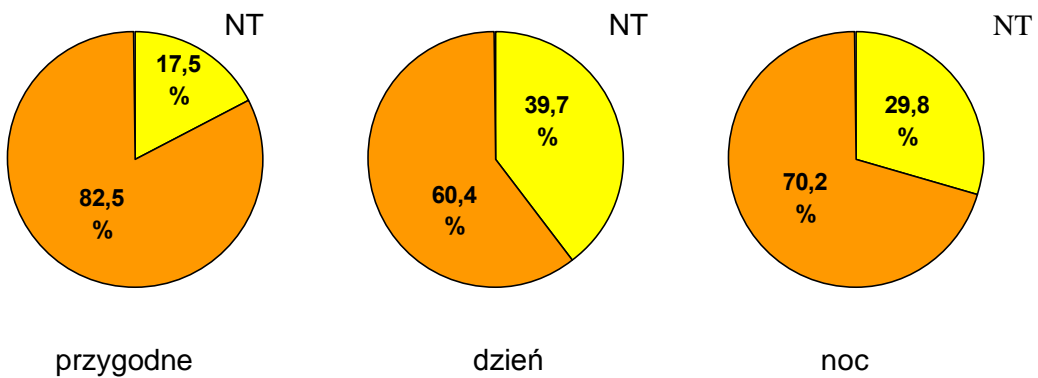
A) Rozpoznanie NT na podstawie SBP: pomiar metodą tradycyjną, profil dobowy; okres czuwania, okres snu



B) Rozpoznanie NT na podstawie DBP: pomiar metodą tradycyjną, profil dobowy; okres czuwania, okres snu



C) Rozpoznanie NT na podstawie SBP i DBP: pomiar metodą tradycyjną, profil dobowy; okres czuwania, okres snu



Wyjściowe wartości SBP i DBP znamienne korelowały z wartościami SBP i DBP po 10 latach, w pomiarach przygodnych i w okresie czuwania, (Tabela 6 i 7).

**Tabela 6.** Współczynniki korelacji między wyjściowym profilem ciśnienia tętniczego a ciśnieniem tętniczym przygodnym po 10 latach.

	SBP po 10 latach	DBP po 10 latach
SBP		
przygodne	0.44 *	0.44 *
czuwanie	0.44 *	0.53 **
sen	-0.05	0.01
DBP		
przygodne	0.45 *	0.38 *
czuwanie	0.34	0.55 **
sen	0.04	0.25

SBP- ciśnienie tętnicze skurczowe DBP- ciśnienie tętnicze rozkurczowe  
\*P<0.05, \*\*P<0.01

Wartości całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego w okresie czuwania na początku obserwacji, istotnie korelowały z odpowiadającymi im parametrami po 10 latach (Tabela 7). Dla danego warunku pomiaru, ciśnienie tętnicze wyjściowe było predyktorem dalszych wartości przy tej samej metodzie pomiaru. Ponadto, wyjściowe DBP z okresu spoczynku znamienne korelowało z wysokością SBP w całodobowym profilu po 10 latach (Tabela 7).

**Tabela 7.** Współczynniki korelacji między wyjściowym profilem ciśnienia tętniczego a całodobowym profilem po 10 latach.

	SBP 10 czuwanie	DBP 10 czuwanie	SBP 10 sen	DBP 10 sen
SBP				
przygodne	0.67 ***	0.45 *	0.24	0.16
czuwanie	0.65 ***	0.21	0.31	0.04
sen	0.39 *	0.06	0.62 ***	0.39 *
DBP				
przygodne	0.38 *	0.59 ***	0.02	0.26
czuwanie	0.52 **	0.54 **	0.18	0.29
sen	0.47 **	0.48 **	0.46 **	0.53 **

SBP- ciśnienie tętnicze skurczowe DBP- ciśnienie tętnicze rozkurczowe  
10- po 10 latach

\*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\* P<0.001

Pomimo, że po 10 latach SBP i DBP w pomiarach tradycyjnych, korelowało z wartościami wyjściowymi (Tabela 6), to sam stopień przyrostu nie był związany z wartością odpowiadającego mu parametru w momencie rozpoczęcia obserwacji – korelacja ujemna (Tabela 8).

**Tabela 8.** Współczynniki korelacji między wyjściowym ciśnieniem tętniczym a zmianą SBP i DBP po 10 latach w pomiarze tradycyjnym.

	$\Delta$ SBP	$\Delta$ DBP
SBP		
przygodne	-0.58 **	0,04
czuwanie	-0.17	0,37 *
sen	-0.43 *	-0,15
DBP		
przygodne	0.01	-0.50 **
czuwanie	-0.16	0.08
sen	-0.38 *	-0.14

SBP- ciśnienie tętnicze skurczowe DBP- ciśnienie tętnicze rozkurczowe

\*P<0.05, \*\*P<0.01

Nie znaleziono istotnego związku między wartościami średnich ciśnień całodobowego profilu a stopniem przyrostu tych zmiennych po 10 latach.

### 5.1.3 Morfologia i funkcja lewej komory serca

Masa lewej komory i wskaźnik masy lewej komory serca były znamienne większe w badaniu po 10 latach,  $P < 0.01$  (Tabela 9). Zaobserwowano istotny wzrost względnej grubości ścian lewej komory z przewagą grubości przegrody międzykomorowej IVS/PW,  $P = 0.001$ .

**Tabela 9.** Parametry strukturalne i masa lewej komory w obserwacji 10-letniej.

	PARAMETRY WYJŚCIOWE	PARAMETRY PO 10 LATACH	P
PWd (cm)	0.91 ± 0.09	0.98 ± 0.11	<0.001
IVSd (cm)	0.91 ± 0.09	1.05 ± 0.11	<0.001
RWT	0.35 ± 0.04	0.41 ± 0.04	<0.001
IVS/PW	1.01 ± 0.09	1.07 ± 0.11	0.001
LVM/H <sup>2.7</sup> (g/m <sup>2.7</sup> )	34.4 ± 6.6	36.5 ± 6.7	<0.01

Objaśnienie skrótów zawartych w tabeli na str. 4

Po 10 latach zaobserwowano znamienne różnice objętości wyrzutowej, pojemności minutowej i indeksu sercowego w stosunku do badań wyjściowych (Tabela 10). Analiza parametrów funkcji rozkurczowej wykazała istotne statystycznie zmiany w przepływie mitralnym (stosunek prędkości E/A,  $P < 0.001$ ) oraz w maksymalnej prędkości napływu w fazie czynnego napełniania lewej komory (A,  $P < 0.001$ ).

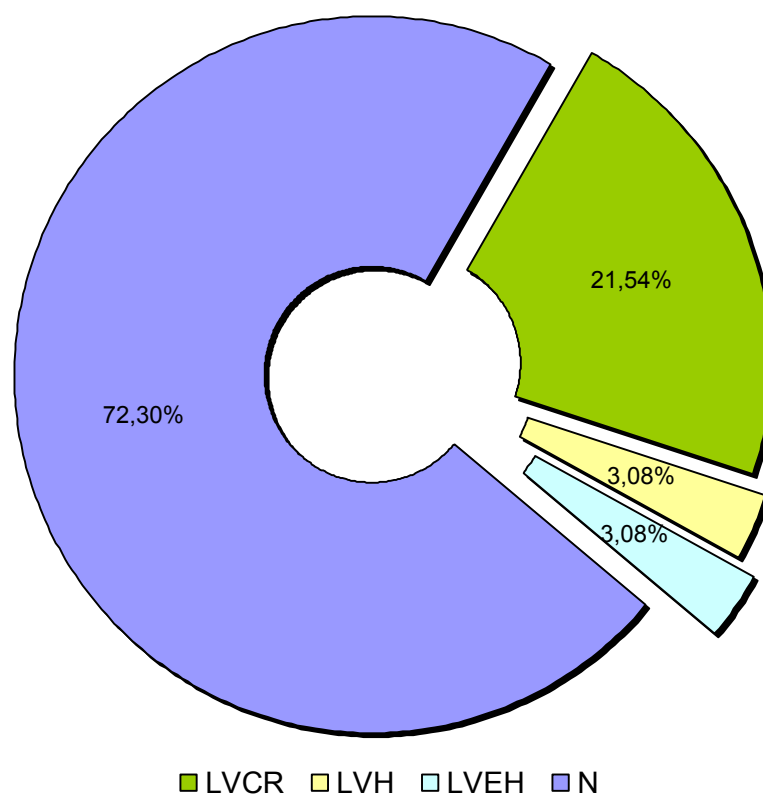
**Tabela 10.** Parametry funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory u badanych w 10-letniej obserwacji.

	PARAMETRY WYJŚCIOWE	PARAMETRY PO 10 LATACH	P
SV (ml)	78.5 ± 17.3	71.9 ± 11.5	0.01
CO (L/min)	5.41 ± 1.31	4.89 ± 0.96	<0.05
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	2.76 ± 0.57	2.42 ± 0.53	0.01
EF (%)	59.7 ± 11.4	63.8 ± 4.6	NS
ESS (g/cm <sup>2</sup> )	140 ± 22	129 ± 22	<0.05
E (m/s)	0.76 ± 0.1	0.71 ± 0.1	<0.05
A (m/s)	0.40 ± 0.07	0.50 ± 0.09	<0.001
E/A	1.92 ± 0.41	1.45 ± 0.23	<0.001

Objaśnienie skrótów zawartych w tabeli na str. 4

Wyjściowo, w badanej grupie mężczyzn morfologia i funkcja lewej komory mieściły się w zakresie normy. Po 10 latach 21% badanych rozwinęło przebudowę koncentryczną lewej komory serca (Rycina 9). Spośród nich, jedna miała nadciśnienie tętnicze wymagające farmakoterapii, u dalszych pięciu obserwowano podwyższone wartości średnich ciśnień całodobowego profilu. U wszyscy badanych ze zmianą geometrii lewej komory serca, stwierdzono różnego stopnia przyrost obwodu talii. Wśród mężczyzn z rozpoznaniem przerostem koncentrycznym (I) i ekscentrycznym lewej komory (II), cechą wspólną było zwiększenie się obwodu talii o średnio 16 cm odpowiednio w grupie I i 24 cm w grupie II.

**Rycina 9.** Morfologia lewej komory serca po 10 latach



LVCR- przebudowa koncentryczna  
LVH- przerost koncentryczny  
LVEH- przerost ekscentryczny

## 5.2. Obwód talii a regulacja układu krążenia

### 5.2.1. Początek obserwacji

W badaniu wyjściowym zaobserwowano znamiennej korelację między wysokością SBP i DBP w pomiarach przygodnych a wielkością obwodu talii i wskaźnika masy ciała (BMI) (Tabela 11).

**Tabela 11.** Współczynniki korelacji między obwodem talii i wskaźnikiem masy ciała (BMI) a ciśnieniem tętniczym w pomiarach metodą tradycyjną i całodobowej rejestracji. Badanie wyjściowe.

	OBWÓD TALII	BMI
SBP		
przygodne	0.42 **	0.42 **
czuwanie	0.11	0.08
sen	-0.21	-0.23
DBP		
przygodne	0.33 *	0.46 **
czuwanie	0.10	0.10
sen	-0.07	-0.08

SBP- ciśnienie tętnicze skurczowe DBP- ciśnienie tętnicze rozkurczowe

BMI- wskaźnik masy ciała

\*P<0.05, \*\*P<0.01

Nie stwierdzono istotnych zależności całodobowego profilu ciśnienia tętniczego i tętna od wskazanych pomiarów antropometrycznych.

Wielkość obwodu talii i BMI warunkowały grubość przegrody międzykomorowej i ściany tylnej, bez związku z indeksem względnej grubości ścian lewej komory (RWT). BMI korelowało ze wskaźnikiem masy lewej komory ( $LVM/H^{2.7}$ ),  $P < 0.05$  (Tabela 12).

**Tabela 12.** Współczynniki korelacji między wielkością obwodu talii i BMI a wybranymi parametrami morfologii lewej komory serca.

	OBWÓD TALII	BMI
LVEDd	0.35 *	0.33 *
PWd	0.46 **	0.49 **
IVSd	0.36 *	0.43 **
RWT	0.13	0.20
LVM	0.50 **	0.54 **
LVM/BSA	0.09	0.16
LVM/H <sup>2.7</sup>	0.28	0.42 *

BMI- wskaźnik masy ciała

Objaśnienie pozostałych skrótów zawartych w tabeli na str.4

\*P<0.05, \*\*P<0.01

Zarówno obwód talii jak i BMI silnie determinowały wielkość objętości wyrzutowej, pojemność minutową, wskaźnik sercowy i frakcję wyrzutową lewej komory serca (Tabela 13).

**Tabela 13.** Współczynniki korelacji między wielkością obwodu talii i BMI a wybranymi parametrami funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca z uwzględnieniem całkowitego oporu obwodowego. Początek obserwacji.

	OBWÓD TALII	BMI
SV	0.51 **	0.51 **
CO	0.65 ***	0.58 ***
CI	0.45 **	0.38 *
EF	0.36 *	0.37 *
TPR	-0.49 **	-0.39 *
TPRI	-0.68 ***	-0.59 ***
V E/A	-0.20	-0.22

BMI- wskaźnik masy ciała

Objaśnienie pozostałych skrótów zawartych w tabeli na str.4

\*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\* P<0.001

Oba parametry korelowały ujemnie z całkowitym oporem obwodowym znormalizowanym do BSA (TPRI) (Tabela 13).

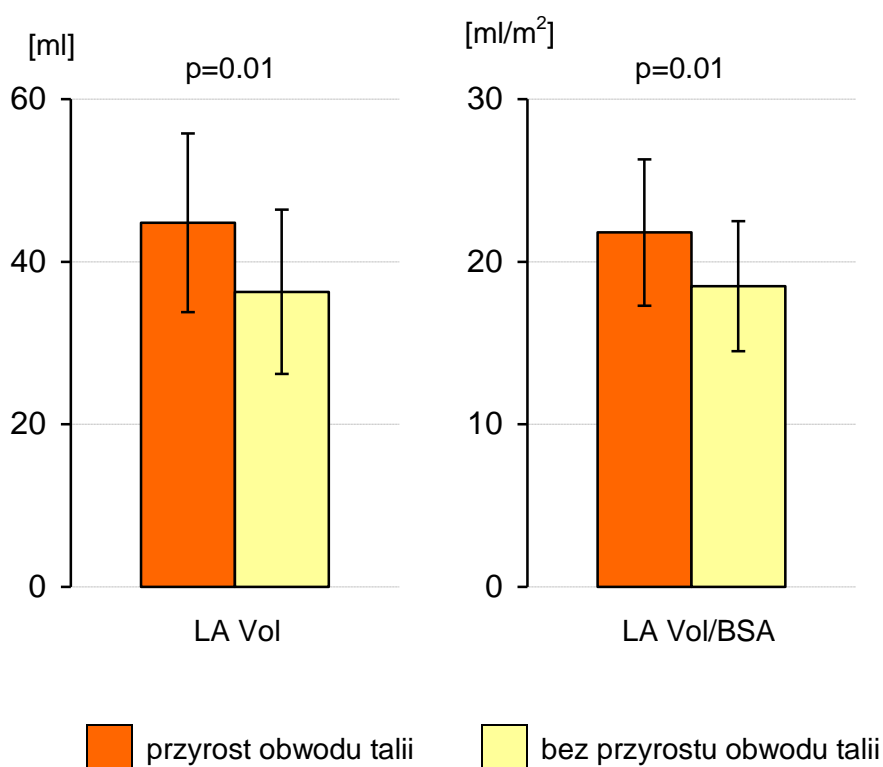


## 5.2.2. Obserwacja po 10 latach

### Zmiana obwodu talii a morfologia i funkcja mięśnia sercowego.

Na Rycinie 10 zestawiono osoby z przyrostem obwodu talii z grupą, u której obwód talii nie uległ zmianie, bądź został zmniejszony w przeciągu 10 lat obserwacji. W grupie mężczyzn z przyrostem obwodu talii wzrosła istotnie objętość lewego przedsionka w porównaniu z resztą populacji (Rycina 10). Natomiast siła wyrzutu lewego przedsionka nie różniła się znamienne między analizowanymi grupami:  $8.56 \pm 3.72$  vs  $7.41 \pm 3.24$ , kdyn,  $P=NS$ .

**Rycina 10.** Struktura i funkcja lewego przedsionka w zależności od zmiany obwodu talii po 10 latach.

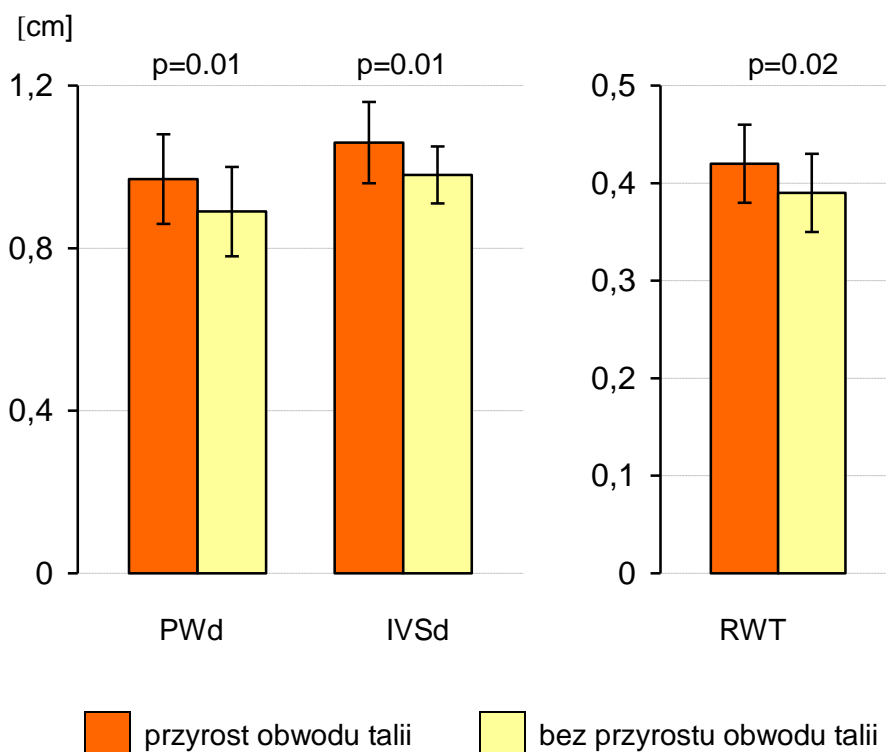


LA Vol – objętość lewego przedsionka

LA Vol/BSA – indeks objętości lewego przedsionka

Przyrost obwodu talii wiązał się ze znamienym wzrostem wskaźnika względnej grubości ścian lewej komory (RWT) ( $P=0.02$ ), podczas gdy stosunek przegrody międzykomorowej do ściany tylnej (IVS/PW) nie różnił się znacząco między grupami (Rycina 11).

**Rycina 11.** Grubość ścian lewej komory serca u badanych z i bez przyrostu obwodu talii po 10 latach



Objaśnienie skrótów umieszczonych na rycinie na str. 4

Mężczyźni z przyrostem obwodu talii charakteryzowali się istotnie większym wskaźnikiem masy lewej komory, normalizowanym zarówno do powierzchni ciała (LVM/BSA) jak i do wzrostu (LVM/H<sup>2.7</sup>) (Tabela 14).

**Tabela 14.** Masa lewej komory serca u badanych z przyrostem i bez przyrostu obwodu talii po 10 latach.

	PRZYROST OBWODU TALII	BEZ PRZYROSTU OBWODU TALII	P
LVM (g)	183 ± 35	155 ± 20	< 0.01
LVM/BSA (g/m <sup>2</sup> )	89.2 ± 13.6	79.0 ± 8.2	0.01
LVM/H <sup>2.7</sup> (g/m <sup>2.7</sup> )	37.3 ± 6.6	31.1 ± 3.8	< 0.001

Objaśnienie skrótów zawartych w tabeli na str. 4

Parametry funkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia sercowego nie różniły się istotnie wśród badanych z przyrostem i bez przyrostu obwodu talii.

Obwód talii i BMI po 10 latach korelowały z objętością, lecz nie z indeksem objętości lewego przedsionka (LAVol/BSA) (Tabela 15).

Wykazano, że zmiana obwodu talii i BMI determinowały względną grubość ścian lewej komory,  $P < 0.05$  (Tabela 15). Zaobserwowano ścisłą korelację między zmianą obwodu talii a wskaźnikiem masy lewej komory indeksowanym do potęgi wzrostu ( $LVM/H^{2.7}$ ).

**Tabela 15.** Korelacje między wielkością i zmianą obwodu talii i BMI po 10 latach a morfologią i masą lewej komory

	TALIA	Δ TALII	BMI	Δ BMI
LA Vol	0.50 **	0.28	0.54 **	0.11
LA Vol / BSA	0.27	0.34	0.32	0.18
PWd	0.54 **	0.41 *	0.52 **	0.27
IVSd	0.34	0.38 *	0.37 *	0.34
RWT	0.30	0.39 *	0.44 *	0.45 *
LVM	0.50 **	0.34	0.37 *	0.10
LVM / BSA	0.43 *	0.30	0.10	-0.19
$LVM/H^{2.7}$	0.41 *	0.52 **	0.41 *	0.34

BMI- wskaźnik masy ciała \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$   
 Δ – różnica wielkości po 10 latach i wielkości wyjściowej  
 Objasnienie pozostałych skrótów zawartych w tabeli na str.4

Zmiana obwodu talii i BMI nie miała wpływu na funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory. Natomiast wielkość wskazanych parametrów antropometrycznych korelowała ujemnie z frakcją wyrzutową lewej komory (Tabela 16).

**Tabela 16.** Korelacje między wielkością obwodu talii i BMI a funkcją lewej komory

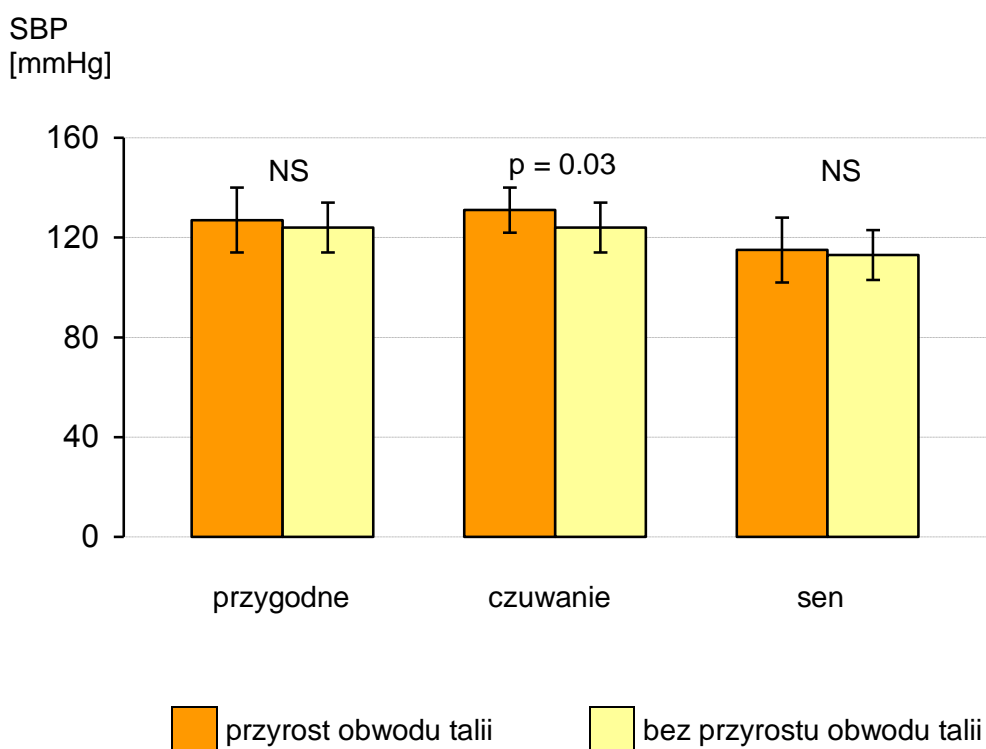
	TALIA	BMI
CO	-0.13	-0.26
CI	-0.31	-0.43 *
EF	-0.47 **	-0.43 *
E/A	0.08	0.23

BMI- wskaźnik masy ciała \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$   
 Objasnienie pozostałych skrótów zawartych w tabeli na str.4

### Zmiana obwodu talii a profil ciśnienia tętniczego.

Badane grupy mężczyzn z i bez przyrostu obwodu talii nie różniły się istotnie średnim ciśnieniem tętniczym w pomiarach metodą tradycyjną. Dopiero w całodobowej automatycznej rejestracji wykazano znamienne wyższe ciśnienie tętnicze skurczowe w okresie czuwania, w grupie mężczyzn z przyrostem obwodu talii w stosunku do pozostałej części populacji;  $131 \pm 9$  vs  $124 \pm 10$  mmHg,  $P=0.03$  (Rycina 12).

**Rycina 12.** Skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) u badanych z przyrostem i bez przyrostu obwodu talii po 10 latach obserwacji.



Porównywane grupy nie różniły się pod względem ciśnienia tętniczego rozkurczowego i tętna w całodobowej rejestracji.

Wielkość obwodu talii i BMI determinowały wysokość ciśnienia tętniczego skurczowego zarówno w pomiarach przygodnych, jak i w okresie czuwania w automatycznej całodobowej rejestracji (Tabela 17). Ponadto były predyktorem wielkości ciśnienia tętniczego rozkurczowego w okresie czuwania.

**Tabela 17.** Współczynniki korelacji między wielkością obwodu talii i BMI a ciśnieniem tętniczym, w pomiarach tradycyjnych i automatycznej całodobowej rejestracji, po 10 latach.

	OBWÓD TALII	BMI
SBP		
przygodne	0.39 *	0.46 **
czuwanie	0.44 *	0.36 *
ΔSBP czuwanie	0.53 **	0.45 **
DBP		
przygodne	0.43	0.42
czuwanie	0.51 **	0.50 **
Δ DBP czuwanie	0.34	0.52 **

BMI- wskaźnik masy ciała

Δ – różnica wielkości po 10 latach i wielkości wyjściowej

SBP- ciśnienie tętnicze skurczowe DBP- ciśnienie tętnicze rozkurczowe

\*P<0.05, \*\*P<0.01

Wielkość przyrostu obwodu talii istotnie wpływała na stopień przyrostu SBP w ciągu dnia ( $r=0.42$ ,  $P<0.05$ ). Nie znaleziono korelacji między zmianą BMI a zmianą ciśnienia tętniczego w 10-letniej obserwacji.

#### Wpływ zmiany ciśnienia tętniczego na morfologię i funkcję mięśnia sercowego w 10 letniej obserwacji.

Wzrost SBP i DBP w okresie czuwania w grupie młodych mężczyzn był ściśle związany ze zwiększeniem grubości tylnej ściany lewej komory,  $P<0.05$  (Tabela 18). Różnica wysokości DBP w okresie czuwania korelowała ze współczynnikiem względnej grubości ścian lewej komory serca (RWT),  $P<0.05$ .

**Tabela 18.** Współczynniki korelacji między zmianą ciśnienia tętniczego w ciągu dnia a różnicą parametrów morfologii lewej komory serca po 10 latach.

	Δ SBP czuwanie	Δ DBP czuwanie
Δ PWd	0.49 *	0.50 *
Δ IVSd	0.21	0.46 *
Δ RWT	0.39	0.51 *
Δ IVS/PW	-0.43 *	-0.23
Δ LVM / BSA	0.49 *	-0.08
Δ LVM/H <sup>2.7</sup>	0.26	0.37

Δ – różnica wielkości po 10 latach i wielkości wyjściowej  
 SBP- ciśnienie tętnicze skurczowe DBP- ciśnienie tętnicze rozkurczowe  
 Objasnienie pozostałych skrótów zawartych w tabeli na str.4  
 \*P<0.05

Zmiana SBP w ciągu dnia dodatnio korelowała z przyrostem masy lewej komory normalizowanej do powierzchni ciała, natomiast pozostawała bez wpływu na wskaźnik masy lewej komory normalizowany do potęgi wzrostu (Tabela 18).

Zaobserwowano, że przyrost SBP w pomiarach przygodnych wpływał znamienne na zwiększenie stosunku grubości przegrody międzykomorowej do ściany tylnej (IVS/PW),  $r=0.49$ ,  $P<0.05$ , bez zmiany względnej grubości ścian lewej komory.

Zwiększenie DBP w pomiarach metodą tradycyjną było predyktorem zwiększenia maksymalnej prędkości czynnej fazy przepływu mitralnego - Δ A ( $r=0.53$ ,  $P<0.05$ ). Zatem zmiana DBP ujemnie korelowała ze stosunkiem prędkości fali E do A krzywej napełniania lewej komory serca ( $r=-0.43$ ,  $P<0.05$ ). Zmiana SBP w pomiarze tradycyjnym pozostawała bez wpływu na wczesne parametry wydolności rozkurczowej serca w trakcie 10-letniej obserwacji. Nie znaleziono związku między różnicą ciśnień przygodnych a funkcją skurczową lewej komory serca.

W całodobowej automatycznej rejestracji ciśnienia tętniczego, zmiana ciśnienia tętniczego w okresie dnia ujemnie korelowała z frakcją wyrzutową, objętością minutową serca i indeksem sercowym (Tabela 19).

**Tabela 19.** Współczynniki korelacji między zmianą ciśnienia tętniczego w ABPM a funkcją skurczową i rozkurczową lewej komory serca, oraz całkowitym oporem obwodowym po 10 latach obserwacji.

	$\Delta$ SBP czuwanie	$\Delta$ DBP czuwanie
$\Delta$ SV	-0.46 *	-0.43 *
$\Delta$ CO	-0.56 **	-0.41
$\Delta$ CI	-0.56 **	-0.44 *
$\Delta$ EF	-0.45 *	-0.44 *
$\Delta$ TPR	0.40 *	0.31
$\Delta$ V E/A	0.20	0.19

$\Delta$  – różnica wielkości po 10 latach i wielkości wyjściowej  
 SBP- ciśnienie tętnicze skurczowe DBP- ciśnienie tętnicze rozkurczowe  
 Objasnienie pozostałych skrótów zawarty w tabeli na str. 4  
 \*P<0.05, \*\*P<0.01

Wykazano związek między zmianą SBP w okresie czuwania a całkowitym oporem obwodowym, P<0.05. Różnice wartości ciśnienia tętniczego rejestrowanego w okresie spoczynku po 10-latach obserwacji populacji młodych mężczyzn, pozostawały bez znamienego wpływu na parametry morfologii i funkcji lewej komory serca.

#### Analiza wieloczynnikowa

Zmiana SBP w trakcie spoczynku i zmiana obwodu talii były niezależnymi determinantami indeksu objętości lewego przedsionka LAVol/BSA (Tabela 20).

**Tabela 20.** Analiza wpływu zmiany ciśnienia tętniczego i wybranych parametrów antropometrycznych na indeks objętości lewego przedsionka (La Vol/BSA)

	Beta $\pm$ błąd standardowy	P
$\Delta$ SBP czuwanie	-0.09 $\pm$ 0.14	NS
$\Delta$ SBP spoczynek	0.35 $\pm$ 0.14	<0.05
$\Delta$ TALIA	0.41 $\pm$ 0.16	0.01
$\Delta$ BMI	-0.05 $\pm$ 0.16	NS

Objasnienie skrótów zawarty w tabeli na str. 3  
 $\Delta$  – różnica wielkości po 10 latach i wielkości wyjściowej

Wskaźnik masy lewej komory serca  $LVM/H^{2.7}$  ściśle zależał od zmiany obwodu talii ( $P < 0.03$ ) (Tabela 21). Nie wykazano związku z profilem ciśnienia tętniczego krwi.

**Tabela 21.** Analiza wpływu zmiany ciśnienia tętniczego i wybranych parametrów antropometrycznych na wskaźnik masy lewej komory serca  $LVM/H^{2.7}$

	Beta ± błąd standardowy	P
Δ SBP czuwanie	-0.11 ± 0.14	NS
Δ SBP spoczynek	0.21 ± 0.14	NS
Δ TALIA	<b>0.39 ± 0.16</b>	<b>&lt;0.05</b>
Δ BMI	0.14 ± 0.15	NS

Objaśnienie skrótów zawartych w tabeli na str. 3

Δ – różnica wielkości po 10 latach i wielkości wyjściowej

Przyrost indeksu masy lewej komory  $LVM/H^{2.7}$  był niezależnie determinowany przez zmianę obwodu talii i zmianę BMI w 10 letniej obserwacji (Tabela 22).

**Tabela 22.** Analiza wpływu zmiany ciśnienia tętniczego i wybranych parametrów antropometrycznych na zmianę masy lewej komory, normalizowaną do potęgi wzrostu  $\Delta LVM/H^{2.7}$

	Beta ± błąd standardowy	P
Δ SBP czuwanie	-0.03 ± 0.11	NS
Δ SBP spoczynek	-0.23 ± 0.12	0.05 < P < 0.1
Δ TALIA	<b>0.42 ± 0.15</b>	<b>0.01</b>
Δ BMI	<b>0.41 ± 0.15</b>	<b>0.01</b>

Objaśnienie skrótów zawartych w tabeli na str. 3

Δ – różnica wielkości po 10 latach i wielkości wyjściowej

Zmiana obwodu talii była predyktorem zmiany grubości ściany tylnej lewej komory, natomiast wielkość grubości ściany tylnej nie była warunkowana przez różnicę obwodu talii (Tabela 23).



**Tabela 23.** Analiza wpływu zmiany ciśnienia tętniczego i wybranych parametrów antropometrycznych na zmianę grubości ściany tylnej lewej komory serca

	Beta ± błąd standardowy	p
Δ SBP czuwanie	0.11 ± 0.17	NS
Δ SBP spoczynek	-0.19 ± 0.17	NS
Δ TALIA	0.49 ± 0.23	<0.05
Δ BMI	-0.01 ± 0.22	NS

Objaśnienie skrótów zawartych w tabeli na str.3

Δ – różnica wielkości po 10 latach i wielkości wyjściowej

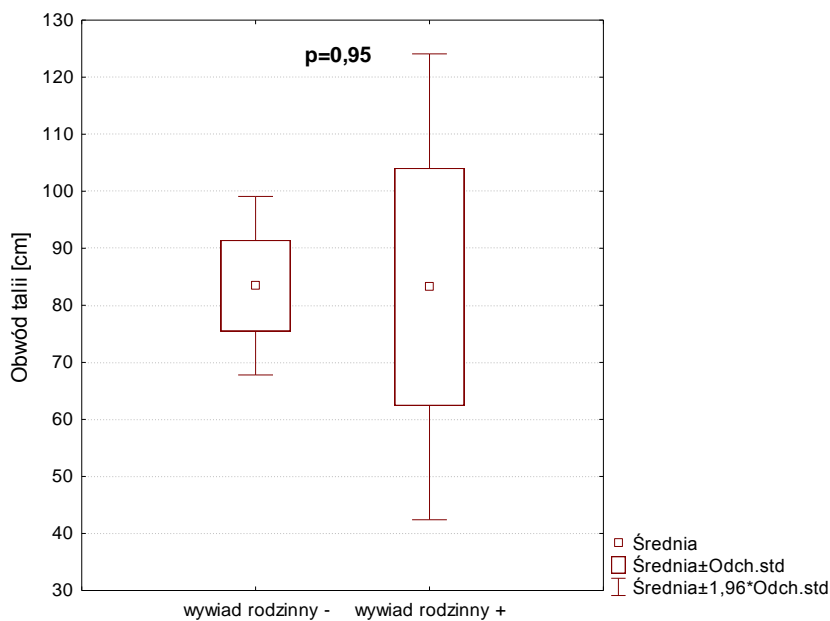
### 5.3. Ocena wpływu rodzinnego obciążenia nadciśnieniem tętniczym

Trzydzieści trzy osoby spośród badanych, miały obciążający wywiad w kierunku nadciśnienia tętniczego, przynajmniej u jednego z rodziców.

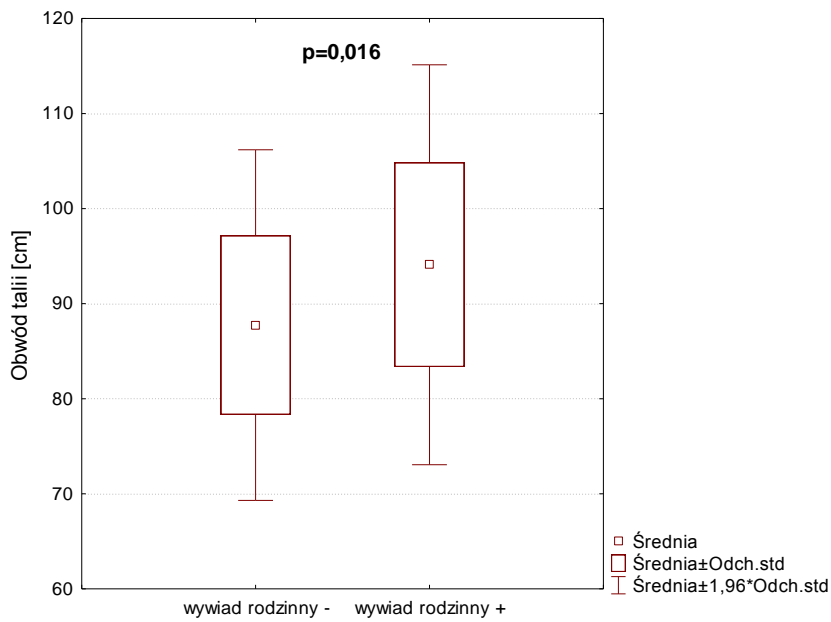
#### 5.3.1. Wywiad rodzinny a pomiary antropometryczne

W grupie osób obciążonych rodzinnym występowaniem nadciśnienia tętniczego, obwód talii, w porównaniu z resztą populacji był znacząco większy po 10 latach ( $P=0.016$ )(Rycina 14), czego nie obserwowano na początku badania (Rycina 13).

**Rycina 13.** Porównanie obwodu talii w początkowym punkcie obserwacji w zależności od rodzinnego występowania nadciśnienia tętniczego

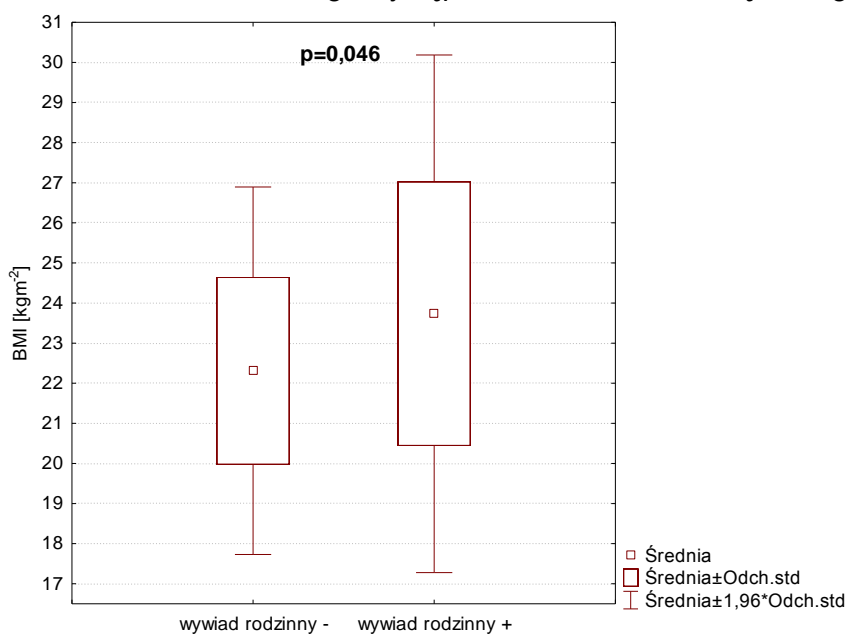


**Rycina 14.** Porównanie obwodu talii po 10 latach obserwacji w zależności od rodzinnego występowania nadciśnienia tętniczego

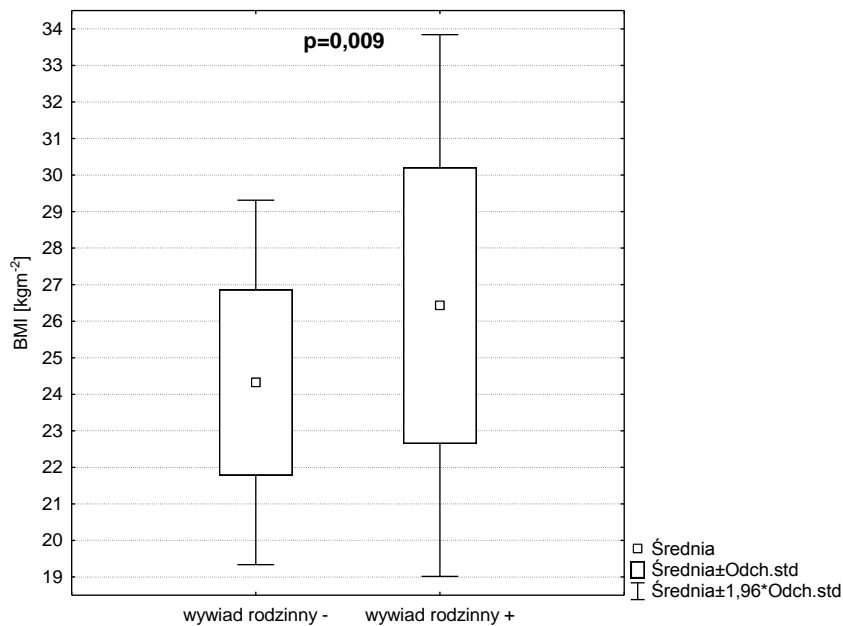


Na początku obserwacji, występowała tendencja do wyższego BMI u mężczyzn z obciążającym wywiadem rodzinnym niż w pozostałej części populacji ( $P < 0.05$ ) (Rycina 15). Po 10 latach przewaga ta uległa zwiększeniu ( $P < 0.01$ ) (Rycina 16).

**Rycina 15.** Porównanie BMI (*Body Mass Index*) w początkowym punkcie obserwacji w zależności od rodzinnego występowania nadciśnienia tętniczego.



**Rycina 16.** Porównanie BMI (*Body Mass Index*) po 10 latach obserwacji w zależności od rodzinnego występowania nadciśnienia tętniczego.



Przyrost BMI po 10 latach wynosił odpowiednio w grupie z obciążającym wywiadem i bez:  $2.70 \pm 1.77$  vs  $1.82 \pm 1.70$  kg/m<sup>2</sup>, P=0.06.

### 5.3.2. Wywiad rodzinny a morfologia i funkcja mięśnia sercowego

Wyjściowo żaden parametr echokardiograficzny między analizowanymi grupami nie uzyskał znamienności statystycznej.

W latach 2003-2005, zaobserwowano istotną przewagę grubości przegrody międzykomorowej i ściany tylnej, ze wzrostem wskaźnika względnej grubości ścian lewej komory u mężczyzn z obciążającym wywiadem rodzinnym (Tabela 24). Różnica wskaźnika masy lewej komory normalizowanego do wzrostu<sup>2.7</sup>, uzyskała znamienność statystyczną między analizowanymi grupami (P=0.03).

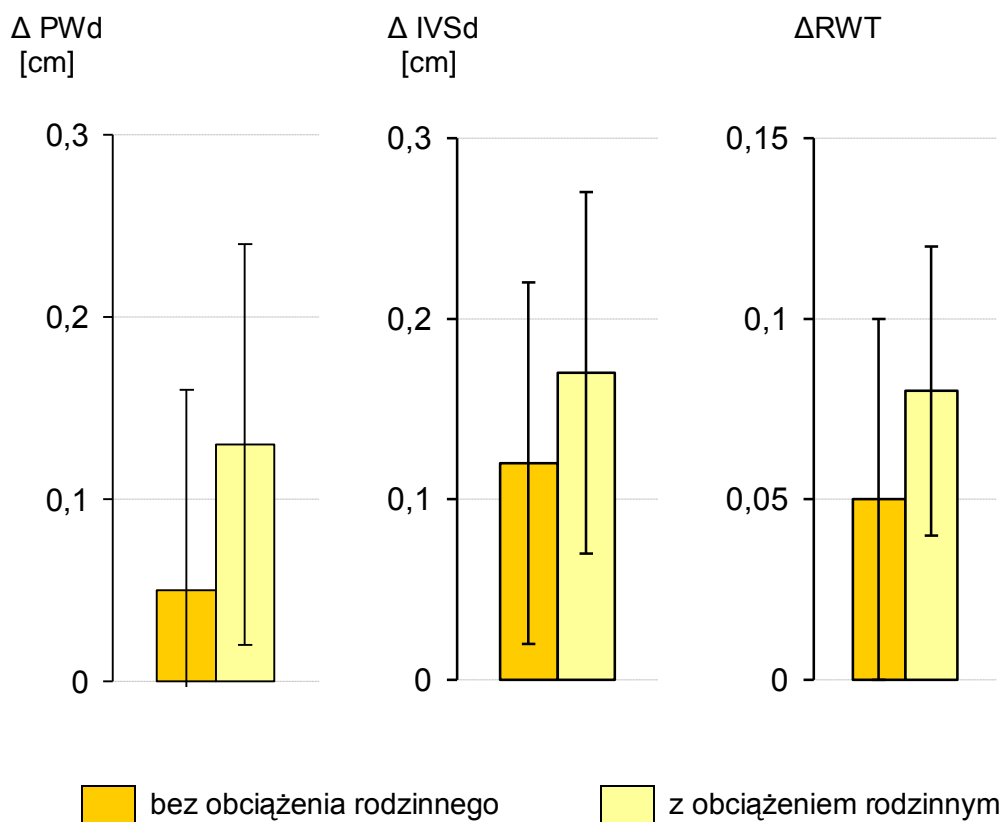
**Tabela 24.** Morfologia i masa lewej komory serca po 10 latach obserwacji, w grupie mężczyzn obciążonych i nieobciążonych wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego.

	BRAK OBCIĄŻAJĄCEGO WYWIADU RODZINNEGO N=35	OBCIĄŻAJĄCY WYWIAD RODZINNY N=33	P
PWd (cm)	0.94 ± 0.11	1.01 ± 0.11	0,01
PWs (cm)	1.45 ± 0.16	1.55 ± 0.16	<0.05
IVSd (cm)	1.02 ± 0.09	1.11 ± 0.11	0.001
IVSs (cm)	1.48 ± 0.17	1.59 ± 0.22	<0.05
RWT	0.40 ± 0.04	0.43 ± 0.04	<0.05
IVS/PW	1.10 ± 0.12	1.10 ± 0.09	NS
LVM/BSA (g/m <sup>2</sup> )	83.7 ± 25.4	92.1 ± 12.7	NS
LVM/H <sup>2.7</sup> (g/m <sup>2.7</sup> )	34.7 ± 5.8	38.4 ± 6.8	<0.05

Objaśnienia skrótów zawartych w tabeli na str.4

Stopień przyrostu grubości ściany tylnej lewej komory, u mężczyzn z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego, był większy niż u pozostałych osób i wynosił odpowiednio  $0.13 \pm 0.11$  vs  $0.05 \pm 0.11$  cm,  $P=0.03$  (Rycina 17). W tej samej populacji obserwowano wyższy wskaźnik względnej grubości ścian lewej komory, u osób predysponowanych do rozwoju nadciśnienia tętniczego ( $0.08 \pm 0.04$  vs  $0.05 \pm 0.05$ ;  $P=0.04$ ).

**Rycina 17.** Przyrost grubości ścian lewej komory serca, w zależności od obecności obciążającego w kierunku nadciśnienia tętniczego wywiadu rodzinnego. Wyniki 10-letniej obserwacji



W grupie młodych mężczyzn nie znaleziono znamienych różnic parametrów funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory mięśnia sercowego między osobami z wywiadem rodzinnym predysponującym do rozwoju nadciśnienia tętniczego a resztą populacji.

### 5.3.3. Wywiad rodzinny a profil ciśnienia tętniczego.

Na początku obserwacji mężczyźni z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego charakteryzowali się znamienne wyższym SBP w profilu dobowym (Tabela 25). DBP i tętno były istotnie podwyższone jedynie w pomiarach przygodnych ( $P < 0.05$ ).

**Tabela 25.** Profil ciśnienia tętniczego w zależności od obciążenia dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego u młodych mężczyzn na początku obserwacji.

	BEZ OBCIĄŻAJĄCEGO WYWIADU RODZINNEGO	Z OBCIĄŻAJĄCYM WYWIADEM RODZINNYM	P
SBP			
przygodne	125 ± 14	135 ± 13	<0.01
czuwanie	124 ± 9	128 ± 8	0.06
spoczynek	106 ± 7	110 ± 9	0.08
DBP			
przygodne	75.5 ± 6.9	80.0 ± 10.3	0.05
czuwanie	73.3 ± 6.9	76.1 ± 5.5	NS
spoczynek	57.8 ± 6.3	60.3 ± 5.9	NS

SBP - ciśnienie tętnicze skurczowe, DBP - ciśnienie tętnicze rozkurczowe

Po 10 latach obserwacji istotnie wzrosła różnica SBP w profilu dziennym między analizowanymi grupami (Tabela 26). Dodatkowo grupa z obciążającym wywiadem rodzinnym wykazywała tendencje do podwyższonych wartości DBP w okresie czuwania, które jednak nie uzyskały znamienności statystycznej, P= 0.09.

**Tabela 26.** Profil ciśnienia tętniczego w zależności od obciążenia dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego u młodych mężczyzn po 10 latach obserwacji.

	BEZ OBCIĄŻAJĄCEGO WYWIADU RODZINNEGO	Z OBCIĄŻAJĄCYM WYWIADEM RODZINNYM	P
SBP			
przygodne	125 ± 10	131 ± 16	0.05
czuwanie	127 ± 9	134 ± 9	0.01
spoczynek	115 ± 13	115 ± 13	NS
DBP			
przygodne	75.4 ± 8.4	81.3 ± 10.1	0.02
czuwanie	79.3 ± 6.2	82.6 ± 7.8	0.09
spoczynek	57.8 ± 6.3	65.3 ± 9.3	NS

SBP- ciśnienie tętnicze skurczowe, DBP- ciśnienie tętnicze rozkurczowe

Ponadto, badani z obciążającym wywiadem rodzinnym charakteryzowali się tendencją do wyższego tętna w ciągu dnia, ( $83.0 \pm 10.5$  vs  $78.1 \pm 8.6$  min<sup>-1</sup>; P=0.08).



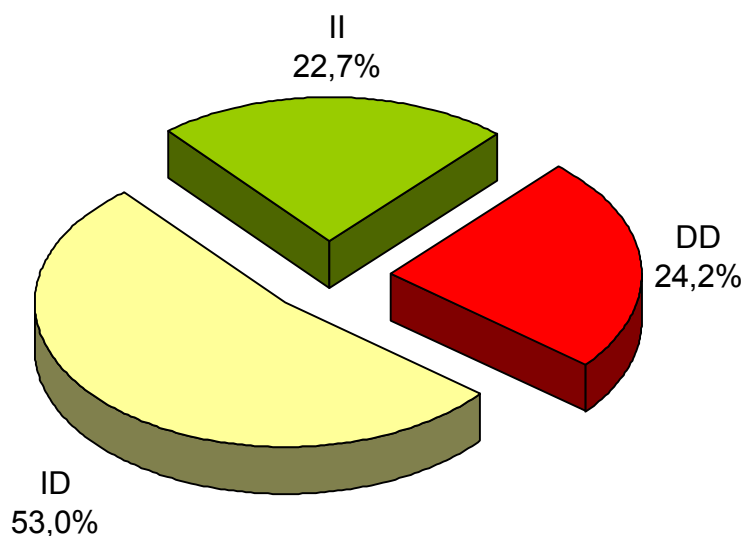
## 5.5. Ocena wpływu polimorfizmów genów ACE i angiotensynogenu na wybrane parametry hemodynamiczne

### 5.4.1. Polimorfizm genu ACE

W badanej populacji częstość występowania homozygot DD i II wynosiła odpowiednio 24.2% i 22.7%. Natomiast częstość występowania genotypu heterozygotycznego (ID) była dwukrotnie wyższa w stosunku do osób z genotypem insercyjnym i delecyjnym (Rycina 18).

**Rycina 18.** Rozkład polimorfizmu genu ACE w badanej grupie mężczyzn.

**ACE N=68**



II – genotyp insercyjny; DD – genotyp delecyjny; ID – genotyp heterozygotyczny

Z uwagi na podobną liczebność grup DD i II porównań wybranych parametrów dokonywano w obrębie tych dwóch podgrup.

Obwód talii i masa ciała nie różniły się między polimorfizmami ACE (Tabela 27).

**Tabela 27.** Wpływ polimorfizmu genu ACE na otyłość brzuszną i wskaźnik masy ciała (BMI). Wyniki po 10 latach obserwacji.

	POLIMORFIZM ACE DD	POLIMORFIZM ACE II	P
OBWÓD TALII (cm)	90.9 ± 8.5	89.1 ± 9.9	NS
TALIA/BIODRA	0.88 ± 0.05	0.87 ± 0.07	NS
MASA CIAŁA (kg)	83.8 ± 12.1	81.5 ± 11.1	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.1 ± 2.4	24.9 ± 2.6	NS

DD- genotyp delecyjny II- genotyp insercyjny

Nie stwierdzono znamiennej różnicy w morfologii mięśnia sercowego między poszczególnymi wariantami polimorfizmu genu ACE (Tabela 28).

**Tabela 28.** Parametry strukturalne i masa lewej komory w zależności od genotypu genu ACE.

	POLIMORFIZM ACE DD	POLIMORFIZM ACE II	P
LV			
PWDd (cm)	0.95 ± 0.09	0.97 ± 0.11	NS
IVSDd (cm)	1.04 ± 0.09	1.04 ± 0.08	NS
RWT	0.41 ± 0.03	0.42 ± 0.03	NS
LVM/BSA (g/m <sup>2</sup> )	86.0 ± 7.7	83.8 ± 11.7	NS
LVM/H <sup>2.7</sup> (g/m <sup>2.7</sup> )	37.0 ± 4.8	34.6 ± 5.8	NS

DD- genotyp delecyjny II- genotyp insercyjny

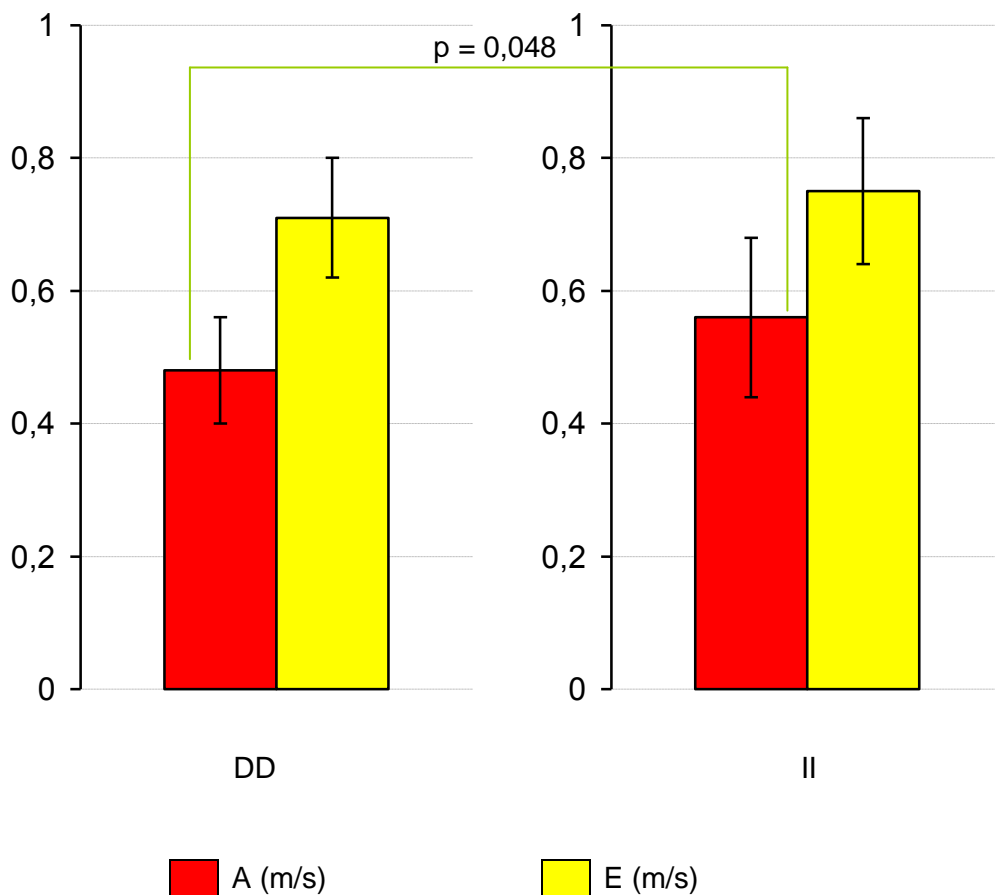
LA – lewy przedsionek LV- lewa komora

Objaśnienia pozostałych skrótów wykorzystanych w tabeli na str. 4

Nie wykazano także związku polimorfizmu genu ACE z funkcją skurczową lewej komory. Analiza parametrów funkcji rozkurczowej lewej komory wykazała znamiennej różnicę maksymalnej prędkości (A) czynnej fazy napełniania lewej komory serca (Rycina 19).

**Rycina 19.** Różnica prędkości napływu fali A i E napływu mitralnego w zależności od polimorfizmu genu ACE.

PRĘDKOŚĆ  
FALI A i E [m/s]



Wysokość ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego wśród badanych z genotypem II i DD nie różniła się znacząco (Tabela 29).

**Tabela 29.** Ciśnienie tętnicze w pomiarach metoda tradycyjną i rejestracji całodobowej w zależności od genotypu ACE.

	POLIMORFIZM ACE DD (n=16)	POLIMORFIZM ACE II (n=15)	P
SBP (mmHg)			
przygodne	130 ± 16	126 ± 12	NS
czuwanie	132 ± 9	126 ± 11	NS
sen	117 ± 12	113 ± 11	NS
DBP (mmHg)			
przygodne	78.0 ± 8.1	74.5 ± 8.2	NS
czuwanie	82.2 ± 7.6	78.9 ± 6.2	NS
sen	68.4 ± 9.3	66.2 ± 9.5	NS

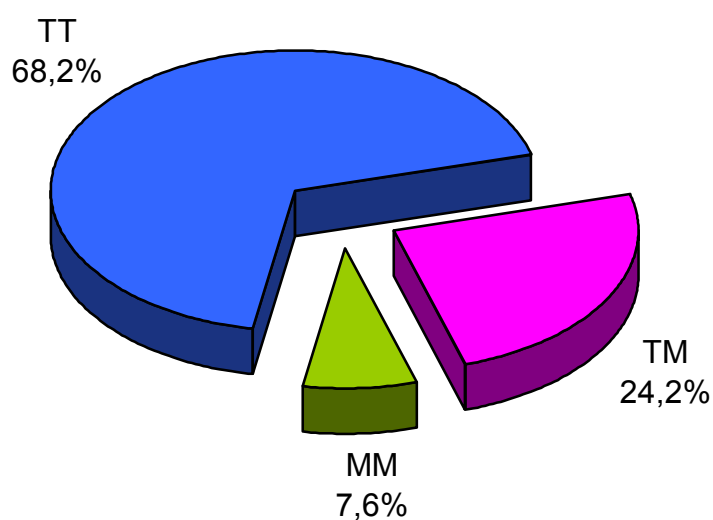
SBP- skurczowe ciśnienie tętnicze DBP- rozkurczowe ciśnienie tętnicze

#### 5.4.2. Polimorfizm angiotensynogenu

Genotyp TT T174M w obserwowanej populacji występował trzykrotnie częściej niż TM.

**Rycina 20.** Rozkład polimorfizmu genu angiotensynogenu.

**Angiotensynogen (T174M) N=68**



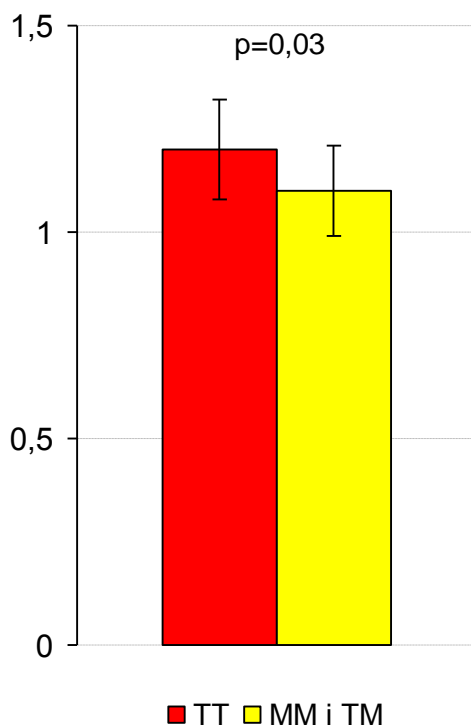
Ze względu na małą liczbę osób z genotypem MM w badanej populacji, grupę tę analizowano wraz z genotypem heterozygotycznym TM.

W badanej populacji, po 10 latach, nie zaobserwowano istotnych różnic obwodu talii i masy ciała w zależności od genotypów M235T i T174M.

Wyjściowo parametry morfologii lewej komory serca nie różniły się między poszczególnymi genotypami T174M. Po 10 latach, stosunek końcoworozkurczowego wymiaru grubości przegrody międzykomorowej (IVS) do ściany tylnej (PW) był wyższy w homozygotycznym genotypie TT (Rycina 21 w porównaniu z genotypem TM i MM;  $1.20 \pm 0.12$  vs  $1.1 \pm 0.11$ ,  $P=0.03$ ). Wskaźnik względnej grubości ścian (RWT) był zbliżony w analizowanych podgrupach.

**Rycina 21** Stosunek przegrody międzykomorowej do ściany tylnej w zależności od genotypu

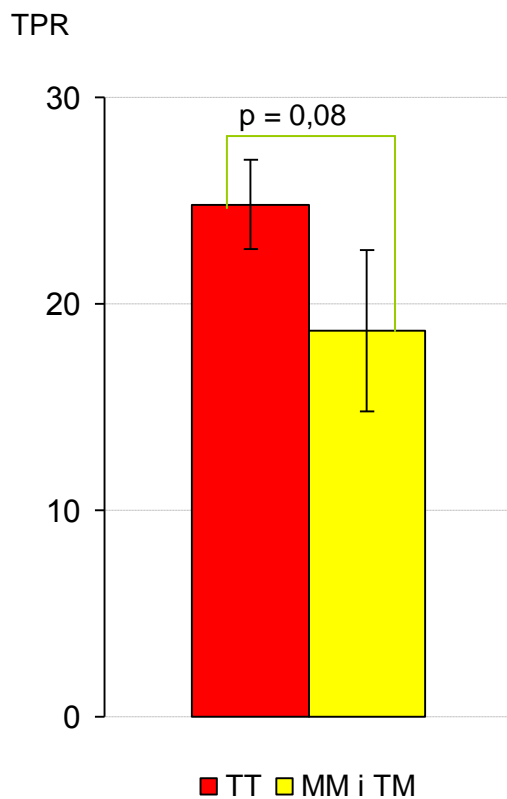
IVS/PW



Wskaźnik masy lewej komory oraz objętość lewego przedsionka nie różniły się znacząco między badanymi z genotypem TT a genotypem MM i TM.

Nie zaobserwowano znamienych różnic parametrów funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory w zależności od polimorfizmu T174M. Całkowity opór obwodowy u mężczyzn z genotypem TT był wyższy na granicy znamienności statystycznej ( $0.05 < P < 0.10$ ) (Rycina 22).

**Rycina 22.** Całkowity opór obwodowy w zależności od genotypu T174M.



Objaśnienia skrótów wykorzystanych w tabeli na str. 3

Polimorfizm T174M nie był związany z wysokością ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego w pomiarach metodą tradycyjną i w automatycznej całodobowej rejestracji (Tabela 30). Nie zaobserwowano także wpływu polimorfizmu na częstość akcji serca w okresie czuwania i snu.

**Tabela 30.** Ciśnienie tętnicze w pomiarach metoda tradycyjną i rejestracji całodobowej w zależności od genotypu T174 genu angiotensynogenu.

	POLIMORFIZM T174 genotyp TT	POLIMORFIZM T174 Genotyp MM + TM	P
SBP (mmHg)			
przygodne	128 ± 16	126 ± 10	NS
czuwanie	127 ± 11	130 ± 9	NS
sen	112 ± 10	116 ± 13	NS
DBP (mmHg)			
przygodne	77.6 ± 10.0	76.5 ± 8.5	NS
czuwanie	79.0 ± 6.6	80.9 ± 7.0	NS
sen	65.3 ± 6.4	67.2 ± 9.0	NS

SBP- skurczowe ciśnienie tętnicze DBP- rozkurczowe ciśnienie tętnicze

Nie wykazano zmian w zakresie pomiarów antropometrycznych i hemodynamicznych dla polimorfizmu angiotensynogenu M235T.

## 6. Dyskusja

### 6.1. Uwagi metodyczne

#### 6.1.1. Analiza kryteriów doboru badanych

Celem niniejszej pracy była próba oceny związku otyłości brzusznej z rozwojem nadciśnienia tętniczego oraz morfologią i funkcją mięśnia sercowego, w prospektywnej obserwacji grupy zdrowych mężczyzn.

W celu szczegółowego poznania interakcji zachodzących między czynnikami środowiskowymi, genetycznymi a regulacją ciśnienia tętniczego, dążono do stworzenia grupy homogennej. Włączono do badania młodych zdrowych mężczyzn, studentów Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku w latach 1994-1996. Staranny dobór populacji umożliwiał ocenę wpływu obciążającego wywiadu rodzinnego w kierunku nadciśnienia tętniczego na regulację układu krążenia. Ponadto stwarzał możliwość poszukiwania związku polimorfizmu genów ACE i angiotensynogenu z wybranymi parametrami hemodynamicznymi.

Dobór badanych był kompromisem między warunkami stawianymi badaniom populacyjnym a koncepcją stworzenia grupy o znacznej jednorodności. Obserwacją objęto mężczyzn o tym samym stopniu wykształcenia, ze zbliżonym rodzajem aktywności psychofizycznej w ciągu doby (wszyscy lekarze byli regularnie dyżurującymi pracownikami oddziałów szpitalnych). Wykształcenie medyczne probantów pozwoliło przypuszczać, że poziom stresu, związany bezpośrednio z samymi procedurami medycznymi przeprowadzanymi w trakcie wizyt kontrolnych, będzie niższy niż w innych populacjach.

Wybór mężczyzn do grupy badawczej służył wyeliminowaniu hormonalnych wpływów cyklu miesięcznego na profil ciśnienia tętniczego. Jednorodność grupy pod względem płci, pozwalała na uzyskanie bardziej wiarygodnych wyników [65-66].

Ze względu na udokumentowany wpływ nikotyny i otyłości na regulację układu krążenia, wykluczono osoby z dużym stopniem otyłości ( $BMI \geq 35$ ) i palące ponad 10 papierosów dziennie [67-70].



Ograniczeniem badania, był brak eliminacji mężczyzn z otyłością typu brzusznej (obwód talii > 102cm) w momencie rozpoczęcia obserwacji.

Kolejnym kryterium klasyfikacji było ciśnienie tętnicze poniżej 140/90 mmHg, co uwzględniało osoby nie tylko z optymalnym ale i z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym [71-72]. Uniemożliwiało to wykluczenie z obserwacji badanych z tzw. nadciśnieniem tętniczym granicznym. Powszechnie wiadomo, że wielu chorych z rozpoznaniem tzw. nadciśnieniem granicznym na podstawie pomiarów metodą tradycyjną, w rzeczywistości ma prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego w całodobowej rejestracji (ABPM). Odwrotnie, u części badanych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym przygodnym stwierdza się podwyższone wartości ciśnień w ABPM [73]. Świadczy to o umownym charakterze linii rozgraniczającej wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze i nadciśnienie tętnicze graniczne.

W dotychczasowych badaniach, w celu oceny wpływu rodzinnego obciążenia nadciśnieniem tętniczym, posługiwano się informacjami uzyskanymi od probantów. Danych zwykle nie weryfikowano [74]. Stwarzało to niebezpieczeństwo błędnego zakwalifikowania do grupy podwyższonego ryzyka osób, których rodzice w rzeczywistości nie mieli rozpoznanego nadciśnienia tętniczego. Z uwagi na medyczne wykształcenie probantów w niniejszym badaniu, wskazanie obciążającego w kierunku nadciśnienia tętniczego wywiadu rodzinnego nie budziło wątpliwości.

#### Populacja młodych mężczyzn po 10 latach – ograniczenia

W badaniu kontrolnym po 10 latach wzięło udział 68 osób. Zmiany gospodarcze kilku ostatnich lat, a przede wszystkim włączenie Polski do krajów Unii Europejskiej spowodowały, że lekarze stali się najbardziej mobilną grupą zawodową. Stąd mniejsza liczebność populacji w drugiej fazie badania.

#### **6.1.2. Całodobowa automatyczna rejestracja ciśnienia tętniczego**

Całodobowa automatyczna rejestracja umożliwia ocenę pełnego profilu ciśnienia tętniczego w trakcie aktywności, zbliżonej do codziennej. Kilkadziesiąt pomiarów w ciągu doby; co 20 min. w dzień, co 30 min. w nocy, wydaje się być wystarczającym do uzyskania średnich wartości ciśnienia tętniczego z okresu czuwania i spoczynku [53,75]. ABPM jest użytecznym narzędziem

skriningowym w populacji młodych osób z ciśnieniem tętniczym wysokim prawidłowym [53,76-81]. Umożliwia rozpoznanie podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego u osób z pozornie prawidłowym ciśnieniem tętniczym w pomiarach metodą tradycyjną. W niniejszej obserwacji dwukrotnie częściej rozpoznawano nadciśnienie tętnicze na podstawie całodobowego profilu ciśnienia tętniczego niż w pomiarach przygodnych (Rycina 8, str. 25). Rozkład ten jest zgodny z szacunkową częstością występowania tzw. nadciśnienia tętniczego ukrytego [82]. Wartości ciśnienia tętniczego mierzonego konwencjonalnym sfigmomanometrem są w ograniczonym stopniu powiązane z rzeczywistymi wartościami ciśnienia tętniczego w ABPM [83].

W niniejszej pracy pomiar metodą tradycyjną i całodobową automatyczną rejestrację ciśnienia tętniczego potraktowano jako dwie niezależne, uzupełniające się metody. Mimo licznych ograniczeń, możliwe jest oszacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie przygodnych wartości ciśnienia tętniczego [84], jednak całodobowy profil ciśnienia wykazuje silniejszy związek ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi [85].

### **6.1.3. Badanie echokardiograficzne**

Od wielu lat echokardiografia pozostaje metodą z wyboru we wstępnej diagnostyce chorób serca. Mimo pojawiania się coraz bardziej nowoczesnych technik obrazowania mięśnia sercowego, echokardiografia pozostaje najczęściej stosowaną metodą badawczą. Umożliwia wykrycie subklinicznych zmian mięśnia sercowego, mogących wskazywać na dużą zmienność ciśnienia tętniczego. W celu uzyskania jak najbardziej wiarygodnych danych rekomendowane jest, aby badanie echokardiograficzne wykonywał najlepiej jeden, bądź maksymalnie dwóch badaczy na tym samym urządzeniu, stosując ujednolicony protokół [54]. Postęp techniczny ostatnich 10 lat doprowadził do konieczności zakupu nowych urządzeń ultrasonograficznych, stąd przeprowadzenie badań echokardiograficznych na dwóch aparatach Hewlett-Packard Sonos 1500 i Aloka 5000. Rejestracji dokonywało dwóch wykwalifikowanych echokardiografistów. W obu przypadkach uzyskane dane przechowywano na zewnętrznych nośnikach elektronicznych.

**Podsumowanie:** Automatyczna całodobowa rejestracja w porównaniu z tradycyjną metodą pomiaru ciśnienia tętniczego, umożliwia znacznie bardziej precyzyjną ocenę ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego w populacji młodych mężczyzn. Całodobowy profil ciśnienia tętniczego w połączeniu z badaniem echokardiograficznym pozwala na wyodrębnienie grupy o podwyższonym ryzyku rozwoju nadciśnienia tętniczego i wczesnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

## 6.2. Zmiana wybranych parametrów po 10 latach obserwacji

Obserwację prospektywną przeprowadzono na grupie lekarzy, którzy w nawale codziennych obowiązków zawodowych, zapominają o własnym zdrowiu. Badanie po 10 latach można więc traktować jako obowiązkowe pracownicze „badanie okresowe”. Rozkład nadwagi i otyłości brzusznej wśród lekarzy, a więc osób w pełni świadomych potencjalnych zagrożeń, nie różnił się znacząco od reszty populacji (Ryciny 3-6, str. 18-21) [11-12]. Stwierdzono znamienne korelacje między wyjściowym obwodem talii i wskaźnikiem masy ciała (BMI) a odpowiadającymi im parametrami po 10 latach (Tabela 4, str. 21). Niewłaściwy styl życia; nieregularne przyjmowanie posiłków, nieodpowiednia dieta, brak regularnej aktywności fizycznej, może się zasadniczo przyczyniać do obecnego stanu.

Zaobserwowano także wpływ wyjściowych wartości całodobowego profilu ciśnienia tętniczego, na wielkość średnich ciśnień tętniczych w ABPM po 10 latach (Tabele 6-8, str. 26-27). U ponad połowy populacji nastąpił przyrost SBP i DBP (Rycina 7, str. 23-24). Jest to zgodne ze zjawiskiem określanym w literaturze anglosaskiej jako „tracking”. Wyraża ono zależność między rozwojem nadciśnienia tętniczego i wielkością wzrostu wartości ciśnienia tętniczego wraz z wiekiem probantów a wysokością ciśnienia tętniczego we wczesnych okresach życia (Rycina 8, str. 25) [86]. Przy czym, około jedna trzecia badanej populacji rozwinęła nadciśnienie tętnicze (Rycina 8c, str. 25). W badaniu Framingham ciśnienie tętnicze rozkurczowe, u osób poniżej 50 roku życia, było silniejszym predyktorem rozwoju choroby wieńcowej niż ciśnienie tętnicze skurczowe [87]. Zgodnie z powyższym w grupie podwyższonego ryzyka znajduje się niemalże jedna trzecia populacji młodych mężczyzn.

Obserwowany wzrost ciśnienia tętniczego w ciągu dnia był ściśle związany ze zwiększeniem grubości ściany tylnej lewej komory, nieco słabiej z grubością przegrody międzykomorowej (Tabela 18, str. 38). Poza wskaźnikiem masy, znaczenie prognostyczne ma wzajemny stosunek grubości ścian lewej komory niezależnie od jej promienia. Dotychczas koncentrowano się głównie na przegrodzie międzykomorowej, jako najbardziej wrażliwej na zmiany naprężenia końcowoskurczowego [59,63,88,89]. Dodatkowo, łatwość uzyskania projekcji, umożliwiających precyzyjne śledzenie asymetrii przegrody

międzykomorowej pod różnym nachyleniem, była nie bez znaczenia we wcześniejszych badaniach [54-56].

Po 10 latach wykazano dla całej populacji osłabienie funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca (Tabela 10, str. 29). Zmniejszenie stosunku prędkości fali E/A przepływu mitralnego w zależności od przyrostu ciśnienia tętniczego rozkurczowego potwierdzono tylko dla pomiarów przygodnych (Tabela 19, str. 39). Natomiast ujemna korelacja zmiany średniego profilu ciśnienia tętniczego w okresie czuwania z objętością wyrzutową i pojemnością minutową, wskazuje na ciągłą adaptację mięśnia sercowego nie tylko do wieku ale i do toczących się subklinicznych zmian hemodynamicznych .

Interesująca wydaje się analiza dobowego profilu tętna u młodych mężczyzn. Szybszy puls rejestrowano także w nocy (Tabela 5, str. 22), co sugeruje toniczne wyładowania ze zwojów współczulnych. Fizjologicznie, u młodych osób w fazie spoczynku dominuje układ przywspółczulny. Przyspieszony profil tętna w badanej grupie można tłumaczyć wykonywanym zawodem, związanym z dużym napięciem emocjonalnym, nieregularnym i zmianowym trybem pracy.

Analizę wybranych parametrów antropometrycznych i hemodynamicznych oraz ich wzajemne zależności ujęto w dalszej części dyskusji.

**Podsumowanie:** Częstość występowania nadwagi i otyłości brzusznej wśród lekarzy jest podobna do reszty populacji w Polsce. Jedna trzecia badanej populacji rozwinęła nadciśnienie tętnicze. Dodatkowo w grupie młodych lekarzy obserwowano przyspieszony puls w fazie czuwania, co może wskazywać na ciągłą stymulację układu współczulnego.

### **6.3. Otyłość trzewna a regulacja układu krążenia**

W grupie młodych mężczyzn przyrost obwodu talii i BMI dotyczył odpowiednio 74% i 83% badanych (Ryciny 3 i 5, str. 18, 20). Jedna na trzy osoby charakteryzowała się  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (Rycina 6, str. 21). Częstość rozwoju otyłości brzusznej, według zaleceń IFD, wzrosła dwukrotnie w ciągu 10 lat prospektywnej obserwacji, przy czym obwód talii ściśle korelował z BMI (Tabela 4, str. 21). Jeżeli przyjąć, że stopień zaawansowania otyłości trzewnej, obwód pasa powyżej 102 cm (NCEP-ATPIII), to odsetek badanych ze znaczną otyłością brzuszną zwiększył się czterokrotnie w porównaniu z początkiem obserwacji [19-21].

#### **6.3.1. Obwód talii a morfologia i funkcja mięśnia sercowego.**

W grupie mężczyzn z przyrostem obwodu talii wykazano większą objętość lewego przedsionka, w porównaniu z resztą badanej populacji (Rycina 10, str. 33). Znamienna statystycznie przewaga utrzymywała się nawet przy uwzględnieniu całkowitej powierzchni ciała. Różnica struktury lewego przedsionka zauważalna była przy stałych parametrach hemodynamicznych, w tym porównywalnej sile wyrzutu lewego przedsionka.

Zmiana objętości lewego przedsionka może być traktowana jako wczesny wykładnik, rozwijającej się w przebiegu otyłości, subklinicznej dysfunkcji rozkurczowej [58,63,88]. Izolowane poszerzenie jamy przedsionka można dodatkowo tłumaczyć wczesną adaptacją do zwiększonej, w wyniku przyrostu masy ciała, objętości krwi krążącej [90]. Dobór populacji w innym przedziale wiekowym, z otyłością dużego stopnia, niezależnie predysponującą do rozwoju nadciśnienia tętniczego, utrudniał w dotychczasowych badaniach, wyselekcjonowanie pojedynczego czynnika sprawczego, odpowiedzialnego za zmiany strukturalne mięśnia sercowego [63,90-91]. W niniejszej analizie, mimo że indeks objętości lewego przedsionka związany był z przyrostem skurczowego ciśnienia tętniczego w okresie spoczynku, to niezależną determinantą jego wielkości była zmiana obwodu talii (Tabela 20 str. 39). Zmiana objętości lewego przedsionka sprzyja rozwojowi migotania przedsionków.

Zwiększenie masy i wskaźnika masy lewej komory serca wynikały ze wzrostu względnej grubości ścian i następczej przebudowy koncentrycznej lewej komory serca (Rycina 9, str. 30). Zmiana geometrii mięśnia sercowego w nielicznych tylko przypadkach badanej populacji, mogła być związana z nadciśnieniem tętniczym. Cechą wspólną był różnego stopnia przyrost obwodu talii i BMI, największy w przeroście koncentrycznym i ekscentrycznym lewej komory serca. Wcześniejsze doniesienia skupiały się przede wszystkim na strukturze mięśnia sercowego w przebiegu otyłości, definiowanej na podstawie BMI [89, 92-94]. Przy czym, przerost ekscentryczny traktowano, jako wykładnik wieloletniej otyłości znacznego stopnia, współistniejącej z nadciśnieniem tętniczym. W prezentowanym badaniu przerost odśrodkowy występował u niewielkiego odsetka populacji – 3.08 %. Dotyczył on maksymalnego przyrostu obwodu talii 24cm. Jednak zbyt mała liczebność grupy nie pozwala na wysunięcie ostatecznych wniosków. Chociaż zależność między wskaźnikiem masy lewej komory a ryzykiem sercowo-naczyniowym ma charakter ciągły, to wykazano, że przerost koncentryczny wiąże się z najwyższym wzrostem ryzyka [95]. Wpływ obwodu talii i BMI na masę lewej komory obserwowano już na początku badania (Tabela 12, str. 32). Na podstawie analizy wieloczynnikowej dowiedziono, że indeks masy lewej komory ( $LVM/H^{2.7}$ ) jest silnie uwarunkowany stopniem przyrostu obwodu talii, natomiast wielkość przyrostu wskaźnika masy lewej komory ( $\Delta LVM/H^{2.7}$ ) jest niezależnie determinowana przez zmianę obwodu talii i BMI (Tabela 21,22, str.40). Zmiana obwodu talii, nie zaś BMI miała zasadniczy wpływ na zmianę grubości tylnej ściany lewej komory serca ( $\Delta PWd$ ) (Tabela 23, str. 41). Podobne dane nie były dotychczas publikowane.

Wspomniane wczesne zmiany morfologii lewej komory serca mogą prowadzić do utrwalonych zmian w mięśniu sercowym, pod postacią niewydolności serca [89, 92-94]. W badaniu NHANES dowiedziono, że w przypadku otyłości, ryzyko rozwoju niewydolności serca wynosi 8% [92,96-97]. W obecnej próbie, po 10 latach wykazano wzrost maksymalnej prędkości fazy czynnej przepływu mitralnego ze zmniejszeniem stosunku prędkości fali E/A, jednak bez znamienych statystycznie różnic po wydzieleniu subpopulacji z przyrostem obwodu talii (Tabela 10, str.29). Pozostałe parametry opisujące funkcję rozkurczową nie różniły się istotnie. Powyższe może sugerować, iż jest

to nabyta cecha wraz z wiekiem probantów. Mimo to, według badania Framingham ryzyko niewydolności serca, głównie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową rośnie wraz z każdym przyrostem BMI o 1 kg/m<sup>2</sup> [98-99]. 8% grupy młodych zdrowych mężczyzn rozwinęło zespół metaboliczny według kryteriów IDF. Przypuszczalnie, samo zagrożenie w przebiegu otyłości wykracza poza ramy ryzyka związanego z obecnością czynników predysponujących do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, definiujących zespół metaboliczny.

W populacji młodych mężczyzn zaobserwowano ujemną korelację między wielkością obwodu talii i BMI a frakcją wyrzutową lewej komory serca (Tabela 16, str. 35). Jest to odwrotna sytuacja niż obserwowana 10 lat wcześniej (Tabela 13, str. 32). Wydaje się, że w miarę przyrostu obwodu talii w czasie, dochodzi do upośledzenia frakcji skracania włókien środkowych miokardium, w efekcie do obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca [92,96]. Należy zwrócić uwagę, że zaburzenia osierdziowej i śródściennej frakcji skracania stanowią dodatkowe predyktory wczesnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [100]

Wczesne zmiany zachodzące w mięśniu sercowym u mężczyzn ze zmianą obwodu talii, bez towarzyszącego nadciśnienia tętniczego można tłumaczyć synergistycznym działaniem zaburzeń metabolicznych, zapalnych i zmian hemodynamicznych [92-93].

### **6.3.2 Obwód talii a profil ciśnienia tętniczego**

Mija 20 lat od wprowadzenia przez Reavena pierwszej definicji zespołu metabolicznego. Już wtedy podwyższone wartości ciśnienia tętniczego wiązano z otyłością.

Na początku obserwacji grupy młodych mężczyzn, zarówno obwód talii jak i BMI korelowały jedynie z ciśnieniem tętniczym przygodnym (Tabela 11, str. 31). Wraz z upływem lat, znamienny stał się wpływ obwodu talii i BMI na profil ciśnienia tętniczego w okresie czuwania (Tabela 17, str.37). Jest to zgodne z założeniami poprzednich wieloośrodkowych badań [6, 101-104]. Na uwagę zasługuje fakt, że wykazana korelacja dotyczyła tylko dziennego profilu ciśnienia tętniczego, podczas którego badani narażeni byli na codzienny stres i wykazywali normalną aktywność fizyczną [105].



Dotychczas badano ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego u pacjentów ze znacznie już rozwiniętą otyłością oraz bardziej zaawansowanym wiekiem [106-108]. W niniejszym projekcie stworzono grupę homogeną; bez otyłości i nadciśnienia tętniczego. Wstępne założenia umożliwiły wyłonienie, po 10 latach, subpopulacji mężczyzn z przyrostem obwodu talii, w której wykazano wyższe średnie skurczowe ciśnienie tętnicze z okresu dnia (Rycina 12, str.36). Jest to zgodne z wynikami De Simone i wsp., gdzie w prospektywnej obserwacji dowiedziono, że współistniejące zaburzenia metaboliczne, w tym otyłość brzuszna, wśród wyjściowo normotensyjnych osób, sprzyjają podwyższonym wartościom ciśnienia tętniczego w przyszłości [103].

**Podsumowanie:** W grupie młodych mężczyzn częstość występowania nadwagi i otyłości, w tym otyłości brzusznej, trzykrotnie wzrasta w ciągu 10 lat prospektywnej obserwacji. Przyrost obwodu talii ma znamieny wpływ na wysokość ciśnienia tętniczego skurczowego w okresie czuwania. Wykazano, że zmiana obwodu talii jest niezależną determinantą zmian morfologicznych mięśnia sercowego, które nasilają się wraz z wiekiem i stopniem otyłości. Indeks objętości lewego przedsionka jest wczesnym wykładnikiem zmian struktury i funkcji mięśnia sercowego, zależnym od zmiany obwodu talii i ciśnienia tętniczego skurczowego w okresie spoczynku. Możliwe, że wzrost indeksu objętości lewego przedsionka, jako niezależny predyktor wczesnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, stanie się użytecznym narzędziem wyselekcjonowania osób, szczególnie zagrożonych rozwojem niewydolności serca. Konieczne są dalsze prospektywne badania z uwzględnieniem populacji o większej liczebności, o dłuższym czasie trwania, w celu ostatecznego potwierdzenia wpływu obwodu talii na rozwój nadciśnienia tętniczego i jego powikłań.

#### **6.4. Wpływ obciążającego w kierunku nadciśnienia tętniczego wywiadu rodzinnego**

Jak już wspomniano w rozdziale 5.3 trzydzieści trzy osoby spośród badanych, miały obciążający wywiad w kierunku nadciśnienia tętniczego, przynajmniej u jednego z rodziców.

##### **6.4.1. Wywiad rodzinny a otyłość brzuszna**

W grupie, z wywiadem rodzinnym predysponującym do rozwoju nadciśnienia tętniczego, obwód talii i BMI były znamienne wyższe niż w pozostałej części populacji (Rycina 14,16, str.43-44). Obserwacja ta jest zgodna z danymi, wskazującymi dziedziczenie otyłości, hiperinsulinemii i nadciśnienia tętniczego u potomstwa rodziców z nadciśnieniem tętniczym [30,109]. Różnice antropometryczne mogą stać się wyraźniejsze wraz z wiekiem probantów [89].

##### **6.4.2. Wywiad rodzinny obciążający a parametry echokardiograficzne**

Na początku obserwacji analizowane parametry echokardiograficzne nie różniły się między grupami z i bez obciążającego wywiadu rodzinnego, w kierunku nadciśnienia tętniczego. Po 10 latach osoby, z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym przynajmniej u jednego z rodziców, miały istotnie wyższy wskaźnik względnej grubości ścian ze zwiększonym przyrostem zarówno przegrody międzykomorowej jak i tylnej ściany lewej komory serca, i towarzyszącym wzrostem kurczliwości (Rycina 17, str.45). W efekcie, charakteryzowały się podwyższonym indeksem masy lewej komory normalizowanej do kwadratu wzrostu ( $LVM/H^{2.7}$ ) (Tabela 24, str.45).

Wczesne zmiany morfologiczne mogą być wykładnikiem dziedziczenia garniturem genowego u probantów, z wywiadem rodzinnym predysponującym do nadciśnienia tętniczego [109]. Zakładając, że na podstawie masy lewej komory przewiduje się rozwój nadciśnienia tętniczego w przyszłości, istniejące zmiany strukturalne należałoby traktować, jako efekt już toczących się subklinicznych zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego [89,92,96,97]. Wzrost LVM może być podyktowany zmiennością ciśnienia tętniczego wywołaną nawracającą, okresową wazokonstrykcją, stymulowaną bodźcami stresowymi oraz lokalnym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej (Tabela 18, str.28).

Warto podkreślić, że analizowana populacja nie była obciążona cukrzycą, a wyjściowe parametry opisujące lewą komorę, były zbliżone wielkościami w porównywanych subpopulacjach i mieściły się w granicach normy.

Poza wczesnymi zmianami strukturalnymi, nie zarejestrowano zmian hemodynamicznych, mogących świadczyć o dysfunkcji mięśnia sercowego. Jednak sama ocena hemodynamiczna na podstawie badania echokardiograficznego wymaga ostrożności, jest ona mniej precyzyjna w porównaniu z innymi metodami badań [110].

Powyższe obserwacje korespondują z wynikami wcześniejszych badań populacyjnych [4-5,111-112]. Niezgodność z pojedynczymi doniesieniami wydaje się być podyktowana, innym wiekiem badanych, przede wszystkim zmiennym kryterium i brakiem weryfikacji obciążającego wywiadu rodzinnego w kierunku nadciśnienia tętniczego [113-1114].

Wpływ wywiadu rodzinnego na zmiany sercowo-naczyniowe staje się bardziej widoczny wraz z wiekiem badanych oraz rozwojem otyłości brzusznej, do której obciążenie rodzinne wydaje się również predysponować (pnkt. 6.3.1) [103].

#### **6.4.3 Wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego a nadciśnienie tętnicze**

Mężczyźni z dodatnim obciążeniem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego charakteryzowali się wyższym ciśnieniem tętniczym w całodobowej rejestracji w ciągu dnia, w porównaniu z resztą populacji. Różnica ciśnienia tętniczego skurczowego dla fazy czuwania osiągnęła znamienność statystyczną po 10 latach obserwacji. Mieli oni tendencję do szybszego tętna w spoczynku niż ich rówieśnicy (Tabela 26, str.48).

Zakres przeprowadzonych badań nie pozwala na dokładne określenie mechanizmów odpowiadających za obserwowane zmiany. Szybszy puls oraz podwyższone ciśnienie tętnicze skurczowe mogą przemawiać za stanem hiperdynamicznego krążenia, u osób z rodzinnym występowaniem nadciśnienia tętniczego. Wśród potencjalnych „sprawców” należy wymienić podwyższoną aktywność układu współczulnego. Osoby, z uwarunkowaną genetycznie predyspozycją do rozwoju nadciśnienia tętniczego, w trakcie ekspozycji na

różne stresory wykazują większy wzrost ciśnienia tętniczego i tętna, niż reszta populacji [109-110,115-116]. Podobne reakcje obserwuje się u chorych z nadciśnieniem tętniczym granicznym [1117]. Wydaje się, iż dla pełnego zrozumienia roli układu autonomicznego w rozwoju nadciśnienia tętniczego, korzystna byłaby ocena pozazwojowych neuronów współczulnych za pomocą mikroneurografii u normotoników, z genetyczną predyspozycją do nadciśnienia tętniczego.

Wśród wielu czynników wpływających na zmiany hemodynamiczne u osób z dodatnim wywiadem w kierunku nadciśnienia tętniczego wymienia się także upośledzoną funkcję baroreceptorów [118]. W obu przypadkach zostają one „przestrojone” na wyższy próg bodźcotwórczy [119-1121].

W dalszej obserwacji warto podjąć próbę korelacji wartości całodobowego ciśnienia tętniczego między rodzicami a potomstwem.

Uzyskane wyniki dostarczają kolejnych dowodów wskazujących na znaczenie czynników genetycznych w rozwoju nadciśnienia tętniczego [122-124].

**Podsumowanie:** Na podstawie 10-letniej obserwacji grupy młodych zdrowych mężczyzn wykazano, że obciążający w kierunku nadciśnienia tętniczego wywiad rodzinny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju otyłości. Mężczyźni z obciążającym w kierunku nadciśnienia tętniczego wywiadem rodzinnym predysponowani są do wyższego ciśnienia tętniczego skurczowego w ciągu dnia oraz wczesnych zmian echokardiograficznych. Różnią się wyższym wskaźnikiem względnej grubości ścian i większą masą lewej komory serca od reszty populacji. Konieczna jest dalsza obserwacja prospektywna, celem potwierdzenia powyższych wyników.

## **6.5. Polimorfizm genu ACE i angiotensynogenu**

Analizę wybranych parametrów przeprowadzono w oparciu o dwie subpopulacje homozygot II i DD genu ACE, ze względu na zbliżoną liczebność porównywanych grup (Rycina 18, str. 49). W celu analizy wariantów allelicznych genu T174M; genotyp TM połączono z genotypem MM, z uwagi na małą liczebność podgrupy.

### **6.5.2. Polimorfizmu genu ACE i angiotensynogenu a otyłość**

#### Polimorfizm genu ACE a wskaźnik masy ciała (BMI) i obwód talii

W badanej populacji nie potwierdzono wpływu polimorfizmu insercyjno-delecyjnego genu ACE na rozwój otyłości brzusznej i zmianę BMI (Tabela 27, str. 50). Nie bez przyczyny, poszukuje się jego związku z rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej w organizmie. Genotyp DD współistnieje z dwukrotnie wyższą aktywnością enzymu konwertującego angiotensynę I w surowicy, co może mieć wpływ na wzrost masy ciała. Tendencja do gromadzenia tkanki tłuszczowej trzewnej rośnie wraz z wiekiem osobniczym. Dowiedziono związku genotypu DD genu ACE z dystrybucją i stopniem kumulacji tkanki tłuszczowej u zdrowych mężczyzn, w starszej grupie wiekowej niż aktualnie badana [125]. U nosicieli genotypu DD tkanka tłuszczowa trzewna może osiągać nawet kilkanaście procent [125].

Brak oczekiwanego wpływu polimorfizmu ACE na przyrost obwodu pasa i BMI w obserwowanej populacji, może wynikać z odmiennego doboru grupy, pod względem wieku, czynników ryzyka oraz niewystarczającego dla badanej cechy czasu obserwacji.

Przypuszczalnie, między polimorfizmem genu ACE a rozwojem otyłości brzusznej nie zachodzi bezpośredni związek przyczynowo-skutkowy. Wydaje się wręcz, iż samodzielnie wywołuje on relatywnie słaby efekt. Udokumentowany związek rozwoju otyłości brzusznej u chorych z chorobą wieńcową i wariantem homozygotycznym DD [126], sugeruje konieczność współistnienia dodatkowych czynników addytywnych (genetycznych i środowiskowych), predysponujących z biegiem czasu do rozwoju otyłości.

### Polimorfizm genu angiotensynogenu a wskaźnik masy ciała (BMI) i obwód talii

Podczas 10-letniej obserwacji nie dostrzeżono wpływu polimorfizmu genu angiotensynogenu na wzrost ilości tkanki tłuszczowej trzewnej oraz rozwój otyłości definiowanej na podstawie BMI. Jest to zgodne z wcześniejszymi obserwacjami [1125].

### **6.5.3. Polimorfizm genu ACE i angiotensynogenu a morfologia i funkcja mięśnia sercowego**

#### Polimorfizm genu ACE a morfologia i funkcja mięśnia sercowego

W niniejszym badaniu zaobserwowano, istotnie wyższą prędkość czynnej fazy napełniania lewej komory u homozygot II (Rycina 19, str.51). Pozostała ona bez znamienego wpływu na stosunek maksymalnych prędkości fali E/A przepływu mitralnego. Nie wiadomo jeszcze, jakie jest kliniczne znaczenie tego faktu. Możliwe, że polimorfizm genu ACE częściowo warunkuje relaksację mięśnia sercowego. Jego wpływ wydaje się jednak znikomy, zwłaszcza, że pozostałe parametry opisujące funkcję rozkurczową lewej komory, nie różniły się między wybranymi polimorfizmami.

Obecnie, nie wykazano różnic strukturalnych mięśnia sercowego między genotypami II i DD genu ACE (Tabela 28, str. 50). Istnieje jednak co najmniej kilka przesłanek, wskazujących na udział polimorfizmu genu ACE w modulacji przerostu lewej komory serca [43,127-129]. Przemawiają za tym, między innymi: większa aktywność ACE oraz szybsza konwersja angiotensyny I do II u pacjentów z przerostem lewej komory serca [43,45], co ma istotne przełożenie na rodzaj farmakoterapii. Kenichi i wsp. udało się dowieść zależności między polimorfizmem genu ACE a masą lewej komory serca, na dużej grupie badanych [127-129]. Możliwe, że wpływ genu ACE w zdrowej populacji jest na tyle mały, że trudno go wykazać w grupie o liczebności mniejszej niż 100. Przypuszcza się również, że jego zwiększona ekspresja wymaga dodatkowych bodźców stresogennych dla serca. Zwłaszcza, że znany jest wpływ genotypu ACE na przebudowę lewej komory po zawale mięśnia sercowego [3,32-33,39-44]. Dodatkowo wykazano zwiększoną ekspresję genu ACE wśród badanych, z podwyższonym ciśnieniem napełniania lewej komory serca.

Stąd poszukiwanie dalszych polimorfizmów genów układu RAA, które przez synergistyczne działanie mogą stymulować zmiany strukturalne i funkcjonalne mięśnia sercowego [43,130-131].

#### Polimorfizm genu angiotensynogenu a morfologia i funkcja mięśnia sercowego

W badanej populacji nie wykazano zmian parametrów echokardiograficznych w zależności od polimorfizmu M235T.

Zmienność alleliczna genu T174M związana była ze znamienne większym stosunkiem grubości przegrody międzykomorowej i ściany tylnej lewej komory serca (IVS/PW) u osób z genotypem TT (Rycina 21, str.53).

Zwiększony wskaźnik IVS/PW jest często pierwszym sygnałem wczesnych zmian morfologicznych serca w nadciśnieniu tętniczym. Segment podstawny przegrody międzykomorowej uważany jest za najbardziej podatny na zmiany ciśnienia tętniczego, w efekcie jako pierwszy ulega przerostowi [92,132]. W związku z powyższym, wykazany związek z genotypem TT genu T174M może mieć duże znaczenie praktyczne, w wyselekcjonowaniu osób szczególnie zagrożonych wczesnymi powikłaniami narządowymi w przebiegu nadciśnienia tętniczego.

Nie zaobserwowano natomiast różnic masy lewej komory serca oraz parametrów funkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia sercowego. Zmiany w mięśniu sercowym są zwykle efektem dużej zmienności ciśnienia tętniczego, natomiast mechanizmy neurohormonalne są modulatorami tego procesu. Nasuwa się zatem pytanie, czy polimorfizm pojedynczego genu sam w sobie może być na tyle przeważający, by odpowiadać całościowo za zmianę morfologii i funkcji mięśnia sercowego.

Całkowity opór obwodowy jest uznanym mechanizmem regulującym profil ciśnienia tętniczego. Do chwili obecnej nie badano jego związku z polimorfizmem T174M. W niniejszej obserwacji wykazano tendencję do wyższych wartości całkowitego oporu obwodowego u homozygot TT (Rycina 22, str. 54), co może pośrednio wskazywać na predyspozycję do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Zwłaszcza, że wykazano dodatnią korelację przyrostu skurczowego ciśnienia tętniczego ze zmianą całkowitego oporu obwodowego (Tabela 19, str. 39).

#### 6.5.4. Polimorfizm genu ACE i angiotensynogenu a ciśnienie tętnicze

Nie wykazano wpływu polimorfizmu genu ACE i angiotensynogenu na ciśnienie tętnicze i tętno w badanej populacji (Tabela 29,30, str. 52,55).

Już we wcześniejszych badaniach wykluczono ich dominującą rolę w determinowaniu nadciśnienia tętniczego [133,134]. Zwłaszcza, że średni szacunkowy udział czynników genetycznych i środowiskowych w rozwoju nadciśnienia tętniczego wynosi odpowiednio; 30% i 70% [135]. Ponieważ nadciśnienie tętnicze pierwotne jest złożoną, heterogenną chorobą poligenową, zachodzi prawdopodobieństwo, że nie mutacja w obrębie jednego genu, lecz interakcja kilku wariantów allelicznych jest odpowiedzialna za widoczny efekt fenotypowy, pod postacią podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego [134,135-138]. Fragmenty genomu związane z nadciśnieniem tętniczym zlokalizowane są na prawie wszystkich ludzkich chromosomach. Poza specyficznymi dla określonych grup etnicznych *loci*, istnieje co najmniej kilka wariantów genotypów, związanych z występowaniem nadciśnienia tętniczego w więcej niż jedna populacjach [134,139-140].

Powyzsza obserwacja nie wyklucza związku obu genów z nadciśnieniem tętniczym. Różnorodność mutacji genetycznych i czynników środowiskowych oraz odmienne sposoby interakcji odpowiedzialne są, za zmienność osobniczą w strukturze i funkcji mechanizmów regulujących ciśnienie tętnicze.

**Podsumowanie:** Poza chorobami monogenowymi, wkład pojedynczych *loci* w rozwój otyłości brzusznej i nadciśnienia tętniczego u osób zdrowych wydaje się znikomy. Zmiany morfologii i funkcji mięśnia sercowego, w populacji młodych mężczyzn, w niewielkim stopniu modulowane są przez polimorfizm genu ACE i angiotensynogenu. Związek całkowitego oporu obwodowego z polimorfizmem T174M może okazać się znamienny w wieloletniej obserwacji i wskazywać na silną predyspozycję osobniczą do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Z uwagi na młody wiek oraz ograniczoną liczebność badanej grupy, niezbędne jest potwierdzenie uzyskanych danych na większej populacji i dłuższym czasie obserwacji. Stąd konieczność dalszych badań prospektywnych.



## 7. Wnioski

1. W grupie młodych mężczyzn częstość występowania nadwagi i otyłości, w tym otyłości brzusznej, wzrasta trzykrotnie w ciągu 10 lat prospektywnej obserwacji.
2. Obciążający w kierunku nadciśnienia tętniczego wywiad rodzinny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju otyłości.
3. Zmiana obwodu talii jest niezależnym predyktorem zmian morfologicznych mięśnia sercowego. Indeks objętości lewego przedsionka jest wykładnikiem wczesnych zmian struktury i funkcji serca, zależnym od obwodu talii i ciśnienia tętniczego skurczowego w okresie spoczynku.
4. Przyrost obwodu talii ma znamienny wpływ na wysokość ciśnienia tętniczego skurczowego w okresie czuwania, w populacji młodych mężczyzn.
5. Automatyczna całodobowa rejestracja w porównaniu z tradycyjną metodą pomiaru ciśnienia tętniczego, umożliwia precyzyjniejszą ocenę ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego w populacji młodych mężczyzn. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego dotyczy jednej trzeciej populacji młodych mężczyzn.
6. Mężczyźni z obciążającym w kierunku nadciśnienia tętniczego wywiadem rodzinnym predysponowani są do wyższego ciśnienia tętniczego skurczowego w ciągu dnia oraz wczesnych zmian echokardiograficznych. Różnią się wyższym wskaźnikiem względnej grubości ścian i większą masą lewej komory od reszty populacji.
7. Zmienność alleliczna genów ACE i angiotensynogenu nie jest związana ze zmianą obwodu talii i wskaźnika masy ciała w populacji młodych zdrowych mężczyzn.
8. Zmiany morfologii i funkcji mięśnia sercowego w niewielkim stopniu modulowane są przez polimorfizm genu ACE i angiotensynogenu.

## 8. Piśmiennictwo

1. Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P i wsp. Arterial hypertension in Poland 2002. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 557-562
2. Stamler R, Stamler J, Riedlingern WF, Algera G, Roberts RH. Family (parental) history and prevalence of hypertension. *JAMA* 1979; 241:43-46
3. Gruchała M, Rynkiewicz A. Podstawy genetyki w kardiologii. *Via Medica*, Gdańsk 2003: 39-44
4. Van Hoof IM, Grobbee DE, Waal-Manning HJ, Hofman A. Hemodynamic characteristics of the early phase of primary hypertension: the Dutch Hypertension and Offspring Study. *Circulation* 1993; 87: 1100-1106
5. Celentano A, Galderisi M, Garofalo M i wsp. Blood pressure and cardiac morphology in young children of hypertensive subjects. *J Hypertens* 1988; 6: S107-S109
6. Jons DW: Body weight and blood pressure. Effects of weight reduction on hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9: 50S-54S
7. Field AE, Coakley EH, Must A i wsp. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2000; 161: 1581-1586
8. Depres JP. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Eur Heart J* 2006; 8: 4-12
9. Kopeć E, Widecka K, Krzyżanowska-Świniarska B, Dziura J, Pilarska K. Wpływ kompleksowego, ambulatoryjnego, niefarmakologicznego leczenia otyłości na ciśnienie tętnicze w 24-godzinnej rejestracji. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 8: 159-167
10. Romero-Corral A, Montari VM, Somers VK i wsp. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368: 666-678
11. Wyrzykowski B, Zdrojewski T, Sygnowska E i wsp. Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska* 2005; 63: S641-S644
12. Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P i wsp. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiologia Polska* 2004; 61: 5-26
13. *Choroby wewnętrzne*. Pod red A. Szczeklika. MP Kraków 2005. tom I: 1222-1225
14. Zespół metaboliczny – rekomendacje ekspertów 2007. Pod red. B Cybulskiej, M Dłużniewskiego. eMKa Media Group Warszawa 2007:12-23

15. Zespół metaboliczny – rekomendacje ekspertów 2007. Pod red. B Cybulskiej, M Dłużniewskiego. eMKA Media Group Warszawa 2007:8-11
16. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 1998;6:51S-209S.
17. Egger G, Dobson A. Clinical measures of obesity and weight loss in men. *Int J Obes* 2000; 24: 354-357
18. Zahorska-Markiewicz B. Otyłość – współczesna diagnostyka. Zespół metaboliczny. Pod red. A Mamcarza. ME Warszawa 2008
19. Grzeszczak W. Zespół metaboliczny – definicja, rys historyczny, epidemiologia. Zespół metaboliczny. Pod red. A Mamcarza. ME Warszawa 2008
20. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel of Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497
21. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J (IDF Epidemiology Task Force Consensus Group): The metabolic syndrome- a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062
22. Sieradzki J, Szopa M. Patofizjologia zespołu metabolicznego- rola tkanki tłuszczowej. Zespół metaboliczny. Pod red. A Mamcarza. ME Warszawa 2008
23. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 330: 280-289
24. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 355-365
25. Canoy D. Distribution of body fat and risk of coronary heart disease in men and women. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23: 591-600
26. Gural J, Widecka J, Widecka K, Widecka K. Wpływ leptyny na wybrane wskaźniki kliniczne i biochemiczne u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze z zespołem metabolicznym i bez tego zespołu. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10: 252-258
27. Dekker JM, Girman C, Rhodes T i wsp. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112: 666-673
28. Kokot F. Układy reninowo-angiotensynowe – aspekty patofizjologiczne, diagnostyczne i lecznicze. *Kardiologia Pol* 1992; 36: 291-300
29. Brzeziński A, Widecka K, Widecka J i wsp. Polimorfizm insercyjno-delecyjny genu ACE a dobowa zmienność ciśnienia, albuminuria i sodowrażliwość u chorych na nadciśnienie tętnicze. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10: 362-369

30. Soubrier F, Wei L, Hubert C i wsp. Molecular biology of the angiotensin I converting enzyme: II. Structure – function. Gene polymorphism and clinical implications. *J Hypertens* 1993; 11: 5999-5604
31. Cambien F, Costerousse O, Tiret L i wsp. Plasma level and gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme in relation to myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 669-676
32. Danser AHJ, Schunkert H. Renin-angiotensin system gene polymorphism: potential mechanisms for their association with cardiovascular diseases. *Eur J Pharmacol* 2000; 410: 303-316
33. Keavney B, McKenzie C, Parish S i wsp. Large-scale test of hypothesized associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators. *Lancet* 2000; 355: 434-442
34. Ciećwierz D, Gruchała M, Keita L i wsp. Relationship between polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene and left ventricular volume and function in subjects below 50 years of age with an angiographically proven coronary heart disease. *Med Sci Monit* 1998; 4: 453-457
35. Soubrier F, Hubert C, Testut P i wsp. Molecular biology of the angiotensin I convertin enzyme: I. Biochemistry and structure of the gene. *J Hypertens* 1993; 11: 471-476
36. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-1346
37. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG I wsp. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 97:1766-1772
38. Danser AHJ, Schalekamp MADH, Bax WA i wsp. Angiotensin-converting enzyme In the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995; 92: 1387-1388
39. Bohn M, Berge KE, Bakken A, Erikssen J, Berg K. Insertion/deletion (I/D) polymorphism at the locus for angiotensin I-converting enzyme and parental history of myocardial infarction. *Clin Genet* 1993; 44: 292-301
40. Cambien F, Poirier O, Lecerf L i wsp.: Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641-644
41. Ludwig E, Corneli PS, Anderson JL, Marshall HW, Lalouel JM, Ward RH: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction but not with the development of coronary stenosis. *Circulation* 1995; 91: 2120-2124

42. Tiret L, Bonnardeaux A, Poirier O i wsp. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type I receptor gene polymorphisms on risks of myocardial infarction. *Lancet* 1994; 344: 910-913
43. Schunkert H. Controversial association of left ventricular hypertrophy and the ACE I/D polymorphism- is the mist clearing up? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1109-1112
44. Schunkert H, Hense HW, Holmer S i wsp. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994; 30: 1634-1638
45. Schunkert H. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and cardiovascular disease. *J Mol Med* 1997; 75:867-875
46. Rynkiewicz A, Gruchała M. Short story of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in cardiology. *Nadciśnienie Tętnicze* 2001; 5: 28-33
47. Ishigami T, Umemura S, Iwamoto T i wsp. Molecular variant of angiotensinogen gene is associated with coronary atherosclerosis. *Circulation* 1995; 91: 951-954
48. Katsuya J, Koike G, Yee TW i wsp. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. *Lancet* 1995; 345: 1600-1603
49. Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F i wsp. Angiotensinogen polymorphism M235T, carotid atherosclerosis, and small-vessel disease-related cerebral abnormalities. *Hypertension* 2001; 38: 110-115
50. Bailey BJR, Brairs GL. Estimating the surface area of the human body. *Statistics in medicine* 1996; 15: 1325-1332
51. Wang Y, Moss J, Thisted R. Predictors of body surface area. *J Clin Anesth* 1992; 4: 4-10
52. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, i wsp. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751-62
53. Staessen JA, Bulpitt CJ, O'Brien E i wsp. The diurnal blood pressure profile. A population study. *Am J Hypertens.* 1992; 5: 386-392
54. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R i wsp. American Society of Echocardiography Recommendations for Use of Echocardiography in Clinical Trials. A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Echocardiography in Clinical Trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1086-1119.
55. Lang RM, Bierig M, Devereux RB i wsp. Recommendations for chamber quantification. A report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee, the American Heart Association, and the European Association of

- Echocardiography, a branch of European Society of Cardiology. *Eur J Echocardiography* 2006; 7: 79-108.
56. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A- the committee on M-Mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M Mode Echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circ* 1978; 58: 1072-1083
  57. Feigenbaum H, Armstrong W, Ryan T. *Echokardiografia Feigenbauma*. Medipage, Warszawa 2006
  58. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC i wsp. - The European Society of Echocardiography, The American Association of Echocardiography. Guidelines and Standards. Recommendations for the Evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 108-133
  59. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM i wsp. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-458
  60. De Simone G, Verdecchia P, Pede S, Gorini M, Maggioni AP. Prognosis of inappropriate left ventricular mass in hypertension. The MAVI Study. *Hypertension* 2002; 40: 470-476
  61. Chinali M, De Simone G, Roman MJ i wsp. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2267-73
  62. Jaroch J, Łoboz-Grudzień K, Kowalska A. Zależności pomiędzy rozkurczowym napełnianiem lewej komory a czynnością skurczową lewej komory w nadciśnieniu tętniczym. *Folia Cardiol* 2003; 10: 327-333.
  63. Michalik E. Ocena przedsionków. Echokardiograficzna ocena chorób mięśnia sercowego. Pod red. P Hoffmana, A Klisiewicz, M Kowalskiego. *Via Medica Gdańsk* 2008: 24-33
  64. Rutledge DR, Browe CS, Kubilis PS, Ross EA. Analysis of two variants of the angiotensinogen gene in essential hypertensive African-Americans. *Am J Hypertens* 1994; 7: 651-654
  65. O'Brien E, Murphy J, Tyndall A i wsp.: Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: The Allied Irish Bank Study. *J Hypertens* 1991; 9: 355-362
  66. Tank J, Heusser K, Diedrich A i wsp. Influences of gender on the interaction between sympathetic nerve traffic and central adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4974-4978
  67. Narkiewicz K, Maraglino G, Biasion T i wsp. Interactive effect of cigarettes and coffee on daytime systolic blood pressure in patients with mild essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 965-970
  68. Szczęch R, Hering D, Narkiewicz K. Smoking and cardiovascular risk: a New mechanisms and further evidence for a „guilty” verdict. *J Hypertens* 2004; 22 (1): 31-34

69. Szczęch R, Hering D, Szyndler A, Narkiewicz K. Nadciśnienie tętnicze a palenie papierosów. *Terapia* 2004; 7/8: 12-15
70. Hering D, Komers VK, Kara T, Kucharska W i wsp. Sympathetic neural responses to smoking are age dependent. *J Hypertens* 2006; 24: 691-695
71. Practice Guidelines Writing Committee. Practice Guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003; 21: 1779-1786
72. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR i wsp. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572
73. Palatini P, Pessina AC, Dal Palu C. The Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST): a trial on predictive value of ambulatory blood pressure monitoring for the development of fixed hypertension in patients with borderline hypertension. *High Blood Press.* 1993; 2: 11-18
74. Watt G. Design and interpretation of studies comparing individuals with and without a family history of high blood pressure. *J Hypertens* 1986; 4: 1-7
75. Wilson PD, Ferencz C, Dischinger P, Brenner JI, Zeger SL: Twenty-four hour ambulatory blood pressure in normotensive adolescents children of hypertensive and normotensive parents. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 946-954
76. Boxtel MP, Gaillard C. Repeated autonomic versus ambulatory blood pressure measurement: the effects of age and sex in a normal ageing population. *J Hypertens* 1996; 14: 31-40
77. Narkiewicz K, Furmański J, Rynkiewicz A i wsp. Ocena zmienności ciśnienia tętniczego i tętna u młodych zdrowych mężczyzn na podstawie całodobowego monitorowania ciśnienia. *Pol Tyg Lek* 1991; 46: 28-31
78. Staessen JA, Beilin L, Parati G i wsp. Task Force IV: Clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. Participants of the 1999 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Blood Press Monit* 1999; 4: 319-331
79. Palatini P, Mormino P, Canali C i wsp. Factors affecting ambulatory blood pressure reproducibility. Results of the HARVEST study. *Hypertension* 1994; 23: 211-216
80. Staessen JA, Fagard R, Lijnen P i wsp. Ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home: progress report on a population study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23: S5-S11
81. Redon J, Campos C, Narciso ML i wsp. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 712-718

82. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846-853
83. Mancia G, Omboni S, Parati G i wsp. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001; 19: 1755-1763
84. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913
85. Sega R, Facchetti R, Bombelli M i wsp. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005; 111: 1777-1783
86. Van Hooft IM, Hofman A, Grobbee DE, Valkenburg HA. Change in blood pressure in offspring of parents with high or low blood pressure: the Dutch Hypertension and Offspring Study. *J Hypertens* 1988; 6: S594-S596
87. Franklin SS, Larson MG, Khan SA i wsp. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245-1249
88. Palus W, Tschope C, Sanderson J i wsp. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539-2550
89. Kuch B, Muscholl M, Luchner A i wsp. Gender specific differences in left ventricular adaptation to obesity and hypertension. *J Hum Hypertens* 1998; 12:685-691
90. Juzal B, Braksator W, Hoffman P. Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory w otyłości i zespole metabolicznym. Zespół metaboliczny. Pod red. A Mamcarza. ME Warszawa 2008
91. Ayer JGJ, Almafragy HS, Patel AA, Hellyer RL, Celermajer DS. Body mass index is an independent of left atrial size. *Heart, Lung and Circulation* 2007; 30: 1-6
92. Schunkert H. Obesity and target organ damage: the heart. *Int J Obes* 2002;26(Suppl4):S15-S20.
93. Kuch B, Hense HW, Gneiting B i wsp. Body composition and prevalence of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2000; 102: 405-410
94. Lauer MS, Evans JC, Levy D. Prognostic implications of subclinical left ventricular dilatation and systolic dysfunction in men three of overt cardiovascular disease (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992; 70: 1180-1184.



95. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C i wsp. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43: 731-738
96. He J, Ogden LG, Bazzano LA i wsp. Risk factors for congestive heart failure In US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 996-1002.
97. Alpert MA, Terry BE, Mulekar M i wsp. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidly obese patients with and without congestive heart failure, and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1997;80:736-740.
98. Diaz T, Pencina MJ, Benjamin EJ i wsp. Prevalence, clinical correlates, and prognosis of discrete upper septal thickening on echocardiography: the Framingham Heart Study. *Echocardiography* 2009; 26: 247-253
99. Jubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-977
100. De Simone G, Devereux RB, Koren MJ i wsp. Midwall left ventricular mechanics: an independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996; 93: 259-265
101. Narkiewicz K, Furmański J, Rynkiewicz A, Kubasik A, Krupa-Wojciechowska B: Ocena zmienności ciśnienia tętniczego i tętna u młodych zdrowych mężczyzn na podstawie całodobowego monitorowania ciśnienia. *Pol Tyg Lek* 1991; 46: 28-31.
102. Dyer AR, Elliott P, Shipley M for the INTERSALT Cooperative Research Group: Body mass index versus height and weight in relation to blood pressure: findings for the 10,079 persons in the INTERSALT Study. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 589-596
103. De Simone G, Devereux RB, Chinali M i wsp. Left ventricular mass and incident hypertension in individuals with initial optimal blood pressure: The Strong Heart Study. *J Hypertens* 2008; 26: 1898-1874
104. Dyer AR, Liu K, Walsh M i wsp. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 13-21
105. Calvo C, Hermida RC, Ayala DE i wsp. The "ABPM effect" gradually decreases but does not disappear in successive sessions of ambulatory monitoring. *J Hypertens* 2003; 21: 2265-2273
106. De Simone G, Deveruex RB, Chinali M i wsp. Risk factors for arterial hypertension in adults with initial optimal blood pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2006; 47: 162-167
107. Chuang SY, Chou P, Hsu PF i wsp. Presence and progression of abdominal obesity are predictors of future high blood pressure and hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 788-795

108. Schintani M, Ikegami H, Fujisawa T i wsp. Lepton gene polymorphism is associated with hypertension independent of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2909-2912
109. Cook BB, Treiber FA, Mensah G i wsp. Family history of hypertension and left ventricular mass in youth: possible mediating parameters. *Am J Hypertens* 2001; 14: 351-356
110. Ditto B, Miller SB. Forearm blood flow responses of offspring of hypertensives to an extended stress task. *Hypertension* 1989; 13: 181-187
111. Radice M, Alli C, Avanzini F i wsp. Left ventricular structure and function in normotensive adolescents with a genetic predisposition of hypertension. *Am Heart J* 1986; 111: 115-120
112. Alli C, Avanzini F, Di TM i wsp. Left ventricular diastoli function In normotensive adolescents with different genetic risk of hypertension. *Clin Cardiol* 1990; 13: 115-118
113. Mehta SK, Super DM, Anderson RL i wsp. Parental hypertension and cardiac alterations in normotensive children and adolescents. *Am Heart J* 1996; 131: 81-88
114. de Leonardis V, de Scalzi M, Falchetti A i wsp. Echocardiographic evaluation of children with and without family history of essential hypertension. *Am J Hypertens* 1988; 1: 305-308
115. Fredrikson M, Matthews KA. Cardiovascular responses to behavioral stress and hypertension: a meta-analytic review. *Ann Behav Med* 1990; 12: 30-39
116. Anderson EA, Larry TM, Lauer RM, Clarke WR. Enhanced forearm blood flow during mental stressing children of hypertensive parents. *Hypertension* 1987; 10: 544-549
117. Somers VK, Anderson EA, Mark AL. Sympathetic neural mechanisms in human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1993; 2: 96-105
118. Parmer RJ, Cervenka JH, Stone RA. Baroreflex sensitivity and heredity in essential hypertension. *Circulation* 1992; 85: 497-503
119. Uppuluri SC, Storozynsky E, Bisognano JD. Baroreflex device therapy In the treatment of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2009; 11: 69-75
120. Narkiewicz K. Układ współczulny a nadciśnienie tętnicze. *Via Medica*, Gdańsk 2001
121. Rojek A, Chrostowska M, Hering D, Kucharska W, Narkiewicz K. Stymulacja baroreceptorów szyjnych jako nowa metoda terapii opornego nadciśnienia tętniczego. *Terapia* 2008; 7-8; 68-70
122. Hamilton M, Pickering GW, Roberts JA, Sowry GS. The aetiology of essential hypertension . The role of inheritance. *Clin Sci (Lond)* 1954; 13: 273-304
123. Hunt SC, Hasstedt SJ, Kuida H, I wsp. Genetic heritability and common environmental components of resting and stressed blood

- pressures, lipids, and body mass index in Utah pedigrees and twins. *Am J Epidemiol* 1989;129: 625-638
124. Snieder H, Harshfield GA, Treiber FA. Heritability of blood pressure and hemodynamics in African- and European- American youth. *Hypertension* 2003; 41: 1196-1201
  125. Strazzullo P, Iacone R, Iacoviello L i wsp. Genetic variation In the renin-angiotensin system and abdominal adiposity in the men: the Olivetti Prospective Heart Study. *Ann Intern Med* 2003; 138: 17-23
  126. Riera-Fortuny C, Real JT, Chaves FJ i wsp. The relation between obesity, abdominal fat deposit and the angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism and its association with coronary heart disease. *Int J Obes* 2005; 29: 78-84
  127. Kenichi N, Satoru M, Hiroko M i wsp. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting-enzyme gene affects heart weight. *Circulation* 2000; 101: 148-151
  128. Busjahn A, Knoblauch H, Bohlender J I wsp. Angiotensin converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphism, plasma levels, cardiac dimensions. A twin study. *Hypertension* 1997; 29: 165-170
  129. Wong KK, Summers KM, Burstow DJ, West MJ. Genetic variants of proteins from the rennin angiotensin system are associated with pressure load cardiac hypertrophy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23: 587-590
  130. Gruchała M, Ciećwierz D, Ochman K i wsp. Left ventricular size, mass and function In relation to angiotensin-converting enzyme gene and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms in patients with coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 522-528
  131. Wang JG, Staessen JA. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system: relevance for susceptibility to cardiovascular disease. *Eu J Pharmac* 2000; 410: 289-302
  132. Rojek A, Cholewińska D, Rosłonkiewicz K, Świerblewska E. Miejsce echokardiografii w diagnostyce i terapii nadciśnienia tętniczego. *Choroby serca i naczyń* 2007; 4: 70-77
  133. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 484-492
  134. Tomaszewski M, Padmanabhan S, Miller WH, Lee WK, Dominiczak AF. Genetic factors. *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*. Pod red. G Mancia, G Grassi, S Kjeldsen. Informa healthcare, Londyn 2008
  135. Schut AF, Sayed Tabatabaei FA, Witteman JC i wsp. Smoking-dependent effects of the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism on blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22: 313-319

136. Tomaszewski M, Charchar FJ, Padmanabhan S i wsp. Cardiovascular diseases and G-protein  $\beta 3$  subunit gene (GNB3) in the era of genomewide scans. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 379-380
137. Liu W, Zhao W, Chase GA. Genome scan meta-analysis for hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1100-1106
138. Wu X, Kan D, Province M i wsp. An updated meta-analysis of genome scans for hypertension and blood pressure In the NHLBI Family Blood Pressure Program (FBPP). *Am J Hypertens* 2006; 19:122-127
139. Marteau JB, Zaiou M, Siest G, Visvikis-Siest S. Genetic determinants of blood pressure regulation. *J Hypertens* 2005; 23: 2127-2143
140. Sethi AA, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1269-1275

## 9. Streszczenie

Otyłość jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego i jego powikłań.

*Cele:* Celem niniejszej pracy była ocena częstości występowania otyłości brzusznej i nadciśnienia tętniczego w grupie młodych mężczyzn, w 10-letniej prospektywnej obserwacji. Ocena wpływu zmiany obwodu talii na regulację układu krążenia w populacji młodych zdrowych mężczyzn. Określenie związku rodzinnego obciążenia nadciśnieniem tętniczym z rozwojem otyłości brzusznej i wczesnymi zmianami układu sercowo-naczyniowego. Ocena korelacji wybranych polimorfizmów genów ACE i angiotensynogenu z dystrybucją tkanki tłuszczowej, morfologią i funkcją lewej komory serca.

*Materiał i metodyka:* Badanie przeprowadzono w populacji 68 młodych, zdrowych mężczyzn. Całodobową automatyczną rejestrację ciśnienia tętniczego (ABPM) przeprowadzono za pomocą urządzeń Spacelabs 90207. Badanie echokardiograficzne wykonano aparatami Hewlett-Packard Sonos 1500 i Aloka 5000. Badanie polimorfizmów przeprowadzono metodą łańcuchowej reakcji polimerazy, a produkty amplifikacji poddano analizie restrykcyjnej.

*Wnioski:* Wykazano, że częstość występowania nadwagi i otyłości, w tym otyłości brzusznej, trzykrotnie wzrasta w ciągu 10 lat prospektywnej obserwacji. Obciążający w kierunku nadciśnienia tętniczego wywiad rodzinny wiązał się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju otyłości. Zmiana obwodu talii była niezależnym predyktorem zmian morfologicznych mięśnia sercowego. Indeks objętości lewego przedsionka jako wykładnik wczesnych zmian strukturalnych i funkcji mięśnia sercowego, determinowany był przez zmianę obwodu talii i ciśnienia tętniczego skurczowego w okresie spoczynku. Przyrost obwodu talii miał znamienny wpływ na wysokość ciśnienia tętniczego skurczowego w okresie czuwania. ABPM w porównaniu z tradycyjną metodą pomiaru ciśnienia tętniczego, umożliwił bardziej precyzyjną ocenę ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego. Wykazano, że mężczyźni z obciążającym w kierunku nadciśnienia tętniczego wywiadem rodzinnym, byli predysponowani do

wyższego ciśnienia tętniczego skurczowego w ciągu dnia oraz wczesnych zmian echokardiograficznych. Różnili się większym wskaźnikiem względnej grubości ścian (RWT  $0.43 \pm 0.04$  vs  $0.40 \pm 0.04$   $P < 0.05$ ) i masy lewej komory (LVM/H<sup>2.7</sup>  $38.4 \pm 6.8$  vs  $34.7 \pm 5.8$   $P < 0.05$ ). We wstępnej analizie nie wykazano związku między zmiennością alleliczną genów ACE i angiotensynogenu a obwodem talii i wskaźnikiem masy ciała u osób zdrowych. Zmiany morfologii i funkcji mięśnia sercowego podlegały w niewielkim stopniu modulacji przez polimorfizm genu ACE i angiotensynogenu.

*Słowa kluczowe:* otyłość brzuszna, obwód talii, nadciśnienie tętnicze, obserwacje prospektywne

## Summary

Obesity plays a key role in the development of hypertension and the target organ damage.

**Objectives:** The aim of the study was to prospectively assess the incidence of abdominal obesity and hypertension in young, healthy men population in 10 years observation. We challenged to define correlations between anthropometrics and hemodynamic indices as well as their variation over the time of the study. We tried to evaluate the body weight changes with its' direct impact on cardiovascular regulation. We also made an effort to clarify family hypertension history with its relation to incidence of obesity as well as early cardiovascular damage. Finally, in the random sample of studied population we assessed the angiotensin converting enzyme (ACE) and angiotensinogen (AGT) genes polymorphisms with their relation to adipose tissue body distribution and myocardial performance.

**Material and Methods:** The study was carried out in a group of 68 normotensive, healthy males. Body fat was classified as body mass index (BMI) and waist circumference (WC). The echocardiography was performed utilizing Hewlett-Packard Sonos 1500 and Aloka 5000 set. The ambulatory blood pressure measurements (ABPM) were performed with Spacelabs 90210 device. Three recordings were performed during the daytime activity (6am to 10pm) and two in the sleep time (10pm to 6am). The two points mutations were detected using restriction digests of a misparing polimerase chain reaction product.

**Results:** Enrolled males were  $22.4 \pm 2.4$  years old (mean $\pm$ SD) with the BMI  $23.1 \pm 2.7$  kg/m<sup>2</sup> at the study start. The prevalence of obesity defined as BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup> has changed over time to reach three-times higher incidence in 10-years follow-up. Offspring of hypertensive parents were at increased risk for the development of obesity. WC variation independently predicted the structural and functional changes of the heart. The left atrial volume index (an early predictor of heart malfunction), was influenced both by WC and nighttime systolic blood pressure alterations. An increase in WC had also a significant impact on daytime systolic blood pressure.

ABPM performed at the study start was characterized with more accuracy in predicting the development of future hypertension, as compared to office BP measurements. Subjects with the family history of hypertension (FH+) were more likely to have elevated systolic blood pressure during the daytime as well as early echocardiographic abnormalities. The relative wall thickness and left ventricular mass assessed in the FH+ group differed significantly from the rest of studied population. ACE and AGT genes polymorphism analyses showed no correlation between different alleles and WC or BMI. However, we found an association of the molecular variations of the AGT and ACE genes with different echocardiographic changes.

*Key words:* abdominal (visceral) obesity, waist circumference, hypertension, longitudinal study



## 10. Spis rycin

Rycina 1. Schemat działania enzymu konwertującego angiotensynę I do II (ACE) .....	7
Rycina 2. Warianty polimorficzne (geny kandydaci) genu ACE .....	8
Rycina 3. Procentowy rozkład populacji młodych mężczyzn, w zależności od zmiany obwodu talii po 10 latach w stosunku do wielkości wyjściowych .....	18
Rycina 4. Częstość występowania otyłości brzusznej przed i po 10 latach obserwacji grupy młodych zdrowych mężczyzn .....	19
Rycina 5. Procentowy rozkład populacji w zależności od przyrostu wskaźnika masy ciała (BMI) po 10 latach obserwacji .....	20
Rycina 6. Częstość występowania nadwagi i otyłości (według BMI) przed i po 10 latach .....	21
Rycina 7. Rozkład różnicy ciśnienia skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) w profilu całodobowym. Porównanie wyników sprzed i po 10 latach .....	23
Rycina 8. Nadciśnienie tętnicze (NT) po 10 latach obserwacji grupy zdrowych mężczyzn .....	25
Rycina 9. Przebudowa mięśnia sercowego po 10 latach .....	30
Rycina 10. Struktura i funkcja lewego przedsionka w zależności od zmiany obwodu talii po 10 latach .....	33
Rycina 11. Grubość ścian lewej komory serca u badanych z i bez przyrostu obwodu talii po 10 latach .....	34
Rycina 12. Skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) u badanych z przyrostem i bez przyrostu obwodu talii po 10 latach obserwacji .....	36
Rycina 13. Porównanie obwodu talii w początkowym punkcie obserwacji w zależności od rodzinnego występowania nadciśnienia tętniczego .....	42
Rycina 14. Porównanie obwodu talii po 10 latach obserwacji w zależności od rodzinnego występowania nadciśnienia tętniczego .....	43
Rycina 15. Porównanie BMI (Body Mass Index) w początkowym punkcie obserwacji w zależności od rodzinnego występowania nadciśnienia tętniczego .....	43
Rycina 16. Porównanie BMI (Body Mass Index) po 10 latach obserwacji w zależności od rodzinnego występowania nadciśnienia tętniczego .....	44
Rycina 17. Przyrost grubości ścian lewej komory serca, w zależności od obecności obciążającego w kierunku nadciśnienia tętniczego wywiadu rodzinnego. Wyniki 10-letniej obserwacji .....	46
Rycina 18. Rozkład polimorfizmu genu ACE w badanej grupie mężczyzn .....	49
Rycina 19. Różnica prędkości napływu fali A i E napływu mitralnego w zależności od polimorfizmów genu ACE .....	51
Rycina 20. Rozkład polimorfizmów genu angiotensynogenu .....	52
Rycina 21. Stosunek przegrody międzykomorowej do ściany tylnej w zależności od genotypu .....	53
Rycina 22. Całkowity opór obwodowy w zależności od genotypu T174M .....	54

## 11. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja otyłości na podstawie wskaźnika masy ciała (BMI).....	5
Tabela 2. Wskaźniki oceniające otyłość brzuszną u mężczyzn .....	6
Tabela 3. Średnie wartości (+/- SD) wybranych parametrów antropometrycznych populacji. Dane wyjściowe .....	12
Tabela 4. Korelacje obwodu talii i wskaźnika masy ciała (BMI) z przyrostem i wielkością pomiarów po 10 latach .....	21
Tabela 5. Profil ciśnienia tętniczego i tętna w pomiarach tradycyjnych i całodobowej automatycznej rejestracji. 10-letnia prospektywna obserwacja młodych zdrowych mężczyzn.....	22
Tabela 6. Współczynniki korelacji między wyjściowym profilem ciśnienia tętniczego a ciśnieniem tętniczym przygodnym po 10 latach.....	26
Tabela 7. Współczynniki korelacji między wyjściowym profilem ciśnienia tętniczego a całodobowym profilem po 10 latach .....	27
Tabela 8. Współczynniki korelacji między wyjściowym ciśnieniem tętniczym a zmianą SBP i DBP po 10 latach w pomiarze tradycyjnym .....	27
Tabela 9. Parametry strukturalne i masa lewej komory w obserwacji 10-letniej .....	28
Tabela 10. Parametry funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory u badanych w 10- letniej obserwacji.....	29
Tabela 11. Współczynniki korelacji między obwodem talii i wskaźnikiem masy ciała (BMI) a ciśnieniem tętniczym w pomiarach metodą tradycyjną i całodobowej rejestracji. Badanie wyjściowe .....	31
Tabela 12. Współczynniki korelacji między wielkością obwodu talii i BMI a wybranymi parametrami morfologii lewej komory serca .....	32
Tabela 13. Współczynniki korelacji między wielkością obwodu talii i BMI a wybranymi parametrami funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca z uwzględnieniem całkowitego oporu obwodowego. Początek obserwacji.....	32
Tabela 14. Masa lewej komory serca u badanych z przyrostem i bez przyrostu obwodu talii po 10 latach .....	34
Tabela 15. Korelacje między wielkością i zmianą obwodu talii i BMI po 10 latach a morfologią i masą lewej komory .....	35
Tabela 16. Korelacje między wielkością obwodu talii i BMI a funkcją lewej komory .....	35
Tabela 17. Współczynniki korelacji między wielkością obwodu talii i BMI a ciśnieniem tętniczym, w pomiarach tradycyjnych i automatycznej całodobowej rejestracji, po 10 latach .....	37
Tabela 18. Współczynniki korelacji między zmianą ciśnienia tętniczego w ciągu dnia a różnicą parametrów morfologii lewej komory serca po 10 latach .....	38

Tabela 19. Współczynniki korelacji między zmianą ciśnienia tętniczego w ABPM a funkcją skurczową i rozkurczową lewej komory serca, oraz całkowitym oporem obwodowym po 10 latach obserwacji.....	39
Tabela 20. Analiza wpływu zmiany ciśnienia tętniczego i wybranych parametrów antropometrycznych na indeks objętości lewego przedsionka (La Vol/BSA) .....	39
Tabela 21. Analiza wpływu zmiany ciśnienia tętniczego i wybranych parametrów antropometrycznych na wskaźnik masy lewej komory serca LVM/H <sup>2.7</sup> .....	40
Tabela 22. Analiza wpływu zmiany ciśnienia tętniczego i wybranych parametrów antropometrycznych na zmianę masy lewej komory, normalizowaną do potęgi wzrostu $\Delta LVM/H^{2.7}$ .....	40
Tabela 23. Analiza wpływu zmiany ciśnienia tętniczego i wybranych parametrów antropometrycznych na zmianę grubości ściany tylnej lewej komory serca.....	41
Tabela 24. Morfologia i masa lewej komory serca po 10 latach obserwacji, w grupie mężczyzn obciążonych i nieobciążonych wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego .....	45
Tabela 25. Profil ciśnienia tętniczego w zależności od obciążenia dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego u młodych mężczyzn na początku obserwacji.....	47
Tabela 26. Profil ciśnienia tętniczego w zależności od obciążenia dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego u młodych mężczyzn po 10 latach obserwacji.....	48
Tabela 27. Wpływ polimorfizmu genu ACE na otyłość brzuszną i wskaźnik masy ciała (BMI). Wyniki po 10 latach obserwacji .....	50
Tabela 28. Parametry strukturalne i masa lewej komory w zależności od genotypu genu ACE.	50
Tabela 29. Ciśnienie tętnicze i puls serca w pomiarach metoda tradycyjną i rejestracji całodobowej w zależności od genotypu ACE .....	52
Tabela 30. Ciśnienie tętnicze i puls serca w pomiarach metoda tradycyjną i rejestracji całodobowej w zależności od genotypu T174 genu angiotensynogenu .....	55