

Anna Skoczyńska

GENETYCZNE ASPEKTY HIPERTENSYJNEGO DZIAŁANIA OŁOWIU

GENETIC ASPECTS OF HYPERTENSIVE EFFECT OF LEAD

Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, Wrocław

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego

STRESZCZENIE

Ołów indukuje nadciśnienie tętnicze w następstwie ekspozycji małego stopnia, w wyniku której nie dochodzi do manifestacji toksycznego działania metalu w szpiku kostnym, nerkach i innych narządach. Hipertensyjne działanie ołowiu w zakresie stężeń metalu we krwi 10–40 µg/dl wykazały liczne badania doświadczalne i szereg badań populacyjnych. Część badań populacyjnych dotyczących związku między stężeniem ołowiu we krwi a ciśnieniem tętniczym skurczowym i/lub rozkurczowym nie potwierdziła jednak lub wykazuje występowanie słabego związku między tymi wartościami. Przyczyną tych rozbieżności może być to, że indukowane przez ołów nadciśnienie rozwija się w następstwie ekspozycji przebytej, a nie bieżącej, stąd należy je odnosić raczej do stężenia ołowiu w kościach niż we krwi. Kolejną przyczyną może być występowanie polimorfizmów genów wciągniętych w toksyczne działanie ołowiu. W populacjach pracowników zawodowo narażonych na ołów najlepiej poznano wpływ polimorfizmów genu *ALAD* na tor hematopoezy. Te same polimorfizmy, występując pojedynczo lub w połączeniu z polimorfizmami innych genów (np. genu receptora witaminy D), mogą być wciągnięte w indukowanie przez ołów nadciśnienia tętniczego. Z badań doświadczalnych wynika, że celowe jest przeprowadzenie analiz dotyczących związku między ekspozycją na ołów, nadciśnieniem tętniczym a występowaniem polimorfizmów genów enzymu konwertującego angiotensynę i receptora beta(2)adrenergicznego. Można oczekiwać, że badania polimorfizmów innych genów, interakcji między genami oraz między genami i czynnikami środowiskowymi, doprowadzą do identyfikacji przyczyn nadciśnienia tętniczego tzw. samoistnego. Med. Pr. 2008;59(4):325–332

Słowa kluczowe: ołów, nadciśnienie tętnicze, polimorfizmy genetyczne

ABSTRACT

Lead (Pb) induces arterial hypertension in consequence of low exposures, which is not manifested by Pb toxic effects on the marrow, kidneys or other organs. Pb hypertensive effect, in the range of blood concentration from 10 to 40 µg/dl, has been evidenced by numerous experimental and population studies. However, the presence of significant correlation between blood lead level and systolic and/or diastolic blood pressure is not confirmed by some epidemiological studies. These discrepancies can be explained by the observation, that Pb-induced hypertension results rather from past than from current exposure, hence the arterial pressure values should be rather related to bone than to blood lead level. The occurrence of polymorphism of genes involved in Pb toxic effect may be another explanation. The interaction between Pb toxicity and *ALAD* gene polymorphisms on hematopoiesis is observed in workers occupationally exposed to lead. These polymorphisms, occurring in a single form or in connection with other polymorphisms, seem to be implicated in Pb-induced hypertension, e.g., vitamin D receptor gene. The results of experimental studies show that the correlation between Pb exposure, arterial blood pressure and the presence of polymorphisms of angiotensin converting enzyme and beta(2)adrenergic receptor genes should be analysed in populations. It is likely that studies of other genes polymorphisms, gene-gene interactions and the interaction between genes and — environmental factors lead to the identification of causes of so called spontaneous hypertension. Med Pr 2008;59(4):325–332

Key words: lead, arterial hypertension, genetic polymorphisms

Adres autorki: Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego, L. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, e-mail: annaskoc@ak.am.wroc.pl

Nadesłano: 11 sierpnia 2008

Zatwierdzono: 2 września 2008

WSTĘP

Interakcje między czynnikami środowiska zewnętrznego a wewnątrzpochodnymi mogą prowadzić do dysfunkcji układu krążenia oraz przyspieszać rozwój chorób serca i naczyń. Typowym przykładem patologii powstałej w wyniku takich interakcji jest nadciśnienie tętnicze. W jego rozwoju uczestniczą mniej lub bardziej poznane czynniki genetyczne (polimorfizmy różnych genów), metaboliczne (uczestniczące w przemianach lipidów, białek i węglowodanów), naczynioaktywne (hormonalne, tlenek azotu), zapalne,

biorące udział w procesach krzepnięcia i fibrynolizy oraz zewnątrzpochodne (np. przewlekły stres, palenie papierosów, nadmiar sodu w diecie). Do tych ostatnich należy także narażenie na ksenobiotyki. Ksenobiotyki działają na układ krążenia pośrednio, poprzez wpływ na ośrodki mózgowo, napięcie układu wegetatywnego, wydzielanie wazoaktywnych mediatorów oraz bezpośrednio, działając toksycznie na kardiomiocyty i komórki ściany naczyń, np. wchodząc w interakcje z wewnątrzkomórkowymi torami

sygnalizacyjnymi wrażliwymi na procesy red-ox (NF-kappaB, AP-1, p53).

Ksenobiotykami o potwierdzonym działaniu hipertensyjnym są metale ciężkie: ołów, kadm, rtęć, złoto i żelazo. W dużych dawkach wszystkie działają nefrotoksycznie, mogą więc indukować nerkowopochodny typ nadciśnienia. Mogą także powodować istotny wzrost ciśnienia tętniczego, działając na tor przemiany kinin oraz systemowy i lokalne układy renina–angiotensyna, zwiększając stężenie angiotensyny II (1,2). Ołów indukuje jednak nadciśnienie tętnicze także w następstwie ekspozycji małego stopnia, w wyniku której nie dochodzi do manifestacji toksycznego działania w narządach (3). Hipertensyjne działanie ołowiu w zakresie stężeń ołowiu we krwi 10–40 µg/l potwierdziły nie tylko liczne badania doświadczalne, ale także szereg badań populacyjnych (4–11).

Część badań populacyjnych dotyczących związku między stężeniem ołowiu we krwi i ciśnieniem tętniczym prowadzi jednak do różnych wniosków. W ostatnim dziesięcioleciu dodatnią zależność między stężeniem ołowiu a wartościami ciśnienia skurczowego i/lub rozkurczowego lub ryzykiem nadciśnienia wykazano u mężczyzn w badaniu Normative Aging Study (12), u kobiet w wieku około- i postmenopauzalnym (13) oraz u osób rasy czarnej (14). U kobiet z nadciśnieniem tętniczym indukowanym przez ciążę stężenie ołowiu we krwi było istotnie wyższe niż u kobiet ciężarnych normotensyjnych (15). Dostępne są także wcześniejsze analizy niewykazujące związku między pulą ołowiu we krwi i ciśnieniem tętniczym (16–18) lub wskazujące na słaby związek między nimi. Z metaanalizy obejmującej 58 518 osób środowiskowo lub zawodowo narażonych na ołów, uwzględniającej w wielu przypadkach wpływ czynników zakłócających (wiek, masa ciała, spożywanie alkoholu, przyjmowanie leków), wynika, że podwojenie stężenia ołowiu we krwi jest związane ze wzrostem ciśnienia skurczowego o 1,0 mmHg (95% CI: +0,5 do +1,4 mmHg; $p < 0,001$) i rozkurczowego o 0,6 mmHg (95% CI: +0,4 do +0,8 mmHg; $p < 0,001$) (19).

Zróznicowane wyniki dotyczące wpływu ołowiu na ciśnienie tętnicze w badaniach populacyjnych mogą wynikać z obserwacji, że za rozwój nadciśnienia odpowiada pula ołowiu zmagazynowanego, a mniej narażenie bieżące. Silniejszy związek z wartościami ciśnienia tętniczego może więc wykazywać stężenie ołowiu w kościach, szczególnie w kostnej frakcji beleczkowej (np. w rzepce) niż stężenie ołowiu we krwi (20). Nasuwa się też wniosek, że w ocenie nadciśnienia indukowanego

przez ołów istotniejsze od stężenia ołowiu we krwi mogą okazać się dane z charakterystyki wczesnych etapów życia, począwszy od życia płodowego, poprzez okres laktacji i wczesnego dzieciństwa.

Kolejnym czynnikiem różnicującym wyniki badań populacyjnych może być występowanie polimorfizmów genetycznych modyfikujących naczyniowe działanie ołowiu. Czynniki genetyczne tłumaczą też występowanie indywidualnej wrażliwości na toksyczne działanie ołowiu w układzie krążenia.

Stężenie ołowiu we krwi, szczególnie w erytrocytach, jest biomarkerem ekspozycji odzwierciedlającym zawartość ołowiu w tkankach miękkich. Jest to najczęściej stosowany wskaźnik obciążenia organizmu ołowiem i zaabsorbowanej (wewnętrznej) dawki ołowiu. Zawartość ołowiu w osoczu, a także w moczu, w stabilnych warunkach, wzrasta eksponencjalnie wraz ze wzrostem stężenia ołowiu we krwi i odzwierciedla narażenie bieżące. Ilość ołowiu w osoczu i moczu po podaniu środka chelatującego (np. CaEDTA) jest użytecznym wskaźnikiem tzw. wewnętrznej ekspozycji na ołów, odzwierciedlającym pulę ołowiu mobilizowaną. Pula ta składa się głównie z ołowiu obecnego we krwi i tkankach miękkich oraz małej frakcji ołowiu pochodzącego z kości. Ołów zawarty w kostnej frakcji beleczkowej (np. w rzepce) stanowi pulę biodostępną i skumulowaną, wymienianą wolniej niż pula ołowiu we krwi i szybciej niż pula ołowiu zmagazynowanego w trzonach kości (20).

Efekty działania ołowiu w szpiku kostnym, wynikające z interakcji ołowiu z procesami enzymatycznymi odpowiedzialnymi za syntezę hemu, są wykorzystywane jako biomarkery działania ołowiu. Są to hamowanie dehydratazy kwasu delta-aminolewulinowego (ALAD) i wzrost stężeń: kwasu delta-aminolewulinowego w moczu (ALA-U), we krwi (ALA-B) i w osoczu (ALA-P) oraz koproporfiryn w moczu i cynkowej protoporfiryny (ZP) we krwi.

W wyniku ekspozycji na działanie ołowiu obniża się aktywność nukleotydu pirymidynowej (P5'N) i syntetazy dwunukleotydu nikotynamido adeninowego (NADS) i zmienia się zawartość nukleotydów we krwi. Efekty te mogą być także użytecznymi biomarkernami działania ołowiu (21). Zróznicowanie toksyczności ołowiu w odniesieniu do działania tego metalu na funkcję krwiotwórczą jest jednak indywidualnie zróżnicowane. Badania z ostatnich lat wykazały, że jedną z przyczyn tego zróżnicowania są polimorfizmy genetyczne ALAD.

GENETYCZNE UWARUNKOWANIA DZIAŁANIA OŁOWIU NA HEMATOPOEZĘ

ALAD jest enzymem polimorficznym, kodowanym przez pojedynczy gen zlokalizowany w chromosomie 9q34. Gen ten występuje w dwóch wersjach (allelach): *ALAD1* i *ALAD2* w określonym miejscu na danym chromosomie homologicznym. Allele te są dziedzicznie współdominujące. Różnica między allelami polega na pojedynczej mutacji i transwersji G→C w nukleotydzie 177 w *ALAD2*, a forma enzymu związana z allelem *ALAD2* zawiera w reszcie 59 zamiast obojętnej asparaginy dodatkowo naładowaną lizynę (22). Ekspresja genów *ALAD1* i *ALAD2* daje trzy różne allozymy: *ALAD1-1*, *1-2* i *2-2*. W populacji kaukaskiej częstość występowania genów *ALAD1* i *ALAD2* wynosi odpowiednio 0,9 i 0,1 (23).

Różnice w oddziaływaniu ołowiu na tor syntezy hemu obserwowane między różnymi przedstawicielami tych samych populacji mają związek z występowaniem różnych typów genu *ALAD*. W warunkach dużej ekspozycji na ołów, homozygoty *ALAD1*, mający wyższy poziomy ZP i ALA w porównaniu z nosicielami *ALAD2*, mogą być podatniejsi na zaburzenia w biosyntezie hemu powstałe w wyniku działania ołowiu niż nosiciele *ALAD2* (21,24–25). Potwierdzają to na przykład wyniki przeprowadzonego w Japonii badania 192 pracowników narażonych na ołów i 125 osób kontrolnych. Częstość występowania allelu *ALAD1* wynosiła 0,087.

U pracowników narażonych na ołów nie stwierdzono występowania istotnej zależności między częstością *ALAD2* a stężeniem ołowiu we krwi. U homozygot *ALAD1-1* wykazano jednak istotnie wyższe poziomy ZP i ALA-P w porównaniu z nosicielami *ALAD2* z podobnymi wartościami stężeń ołowiu. Występowanie tych różnic zależne było od stężenia ołowiu we krwi. I tak różnice w stężeniu ZP dotyczyły grup osób ze stężeniem ołowiu wyższym od 20 µg/dl, podczas gdy różnice w stężeniu ALA w osoczu ujawniły się przy porównywaniu różnych genotypów *ALAD* wśród osób ze stężeniem ołowiu wyższym od 40 µg/dl (21).

Z kolei Scinicariello i wsp. (2007) w metaanalizie wyników 24 różnonarodowościowych badań potwierdzili statystycznie istotny związek między genotypem *ALAD* a stężeniem ołowiu we krwi. Analizie poddano także wpływ polimorfizmów *ALAD* na stężenie ołowiu w kościach oraz wskaźniki działania ołowiu w narządach docelowych. Do analizy włączono jeden lub więcej z następujących parametrów oznaczanych u osób z genotypem *ALAD1-1* i *ALAD1-2/2-2* — stężenie ołowiu we krwi, poziom ołowiu w trzonie kości piszczelowej

(lub w kostnej frakcji beleczkowej rzepki), protoporfirynę cynkową, hemoglobinę, kreatyninę w surowicy, poziom mocznika we krwi, frakcję ołowiu chelatowaną przez kwas dimerkaptobursztynowy oraz wartości ciśnienia tętniczego.

Wśród pracowników zawodowo narażonych na działanie ołowiu nosiciele *ALAD2* mieli wyższe stężenia ołowiu we krwi niż homozygoty *ALAD1*. Podobne wyniki w odniesieniu do stężenia ołowiu w osoczu uzyskał Montenegro i wsp. (26). Nie wykazano natomiast związku ze statusem *ALAD* wśród osób dorosłych środowiskowo narażonych na ołów, u których stężenie ołowiu we krwi było mniejsze od 10 µg/dl. Występowanie allelu *ALAD2* było związane z potencjalną ochroną przeciw toksycznemu działaniu ołowiu na układ krwiotwórczy (niższym poziomem ZPP i wyższym stężeniem hemoglobiny), być może w następstwie zmniejszonej dostępności ołowiu dla enzymów toru syntezy hemu (24).

Większą wrażliwość na indukowane przez ołów zaburzenia hematopoezy wykazywali także pracownicy homozygotyczni z polimorfizmem *ALAD1* w badaniu przeprowadzonym w Turcji, u których obserwowano zwiększone wydalanie ALA z moczem (25). Ponadto badano u nich wpływ polimorfizmu *ALAD* na odpowiedź limfocytów na działanie ołowiu. Chociaż nie wykazano różnic w odpowiedzi takiej, jak nasilenie wymiany chromatyd siostrzanych (sister chromatid exchanges — SCEs), stwierdzono zwiększoną częstość występowania komórek z SCEs (high-frequency cells — HFCs). Wnioskowano, że homozygoty *ALAD1* mogą być wrażliwsi na cytogenetyczne działanie ołowiu niż osobnicy z cechą *ALAD1-2* (w grupie badanych nie było homozygot *ALAD2-2*) (27). Ci sami autorzy w badaniu opublikowanym 2 lata później wykazali zwiększoną liczbę limfocytów krwi obwodowej z niezwykle zwiększoną częstością wymiany chromatyd siostrzanych u tych pracowników, u których średnie stężenie ołowiu przekraczało 40 µg/dl (28). Badaniem tym potwierdzili także swoją wcześniejszą hipotezę o roli ALA jako czynnika pośredniczącego w genotoksycznym działaniu ołowiu (29). Istotny związek między stopniem ekspozycji na ołów a poziomem zarówno SCEs, jak i HFCs, wykazali także Wu i wsp. (30), ale nie potwierdzili oni związku genotoksycznego działania ołowiu z typem *ALAD*.

Genotyp *ALAD* może modyfikować nie tylko wpływ ołowiu na tor syntezy hemu, ale także na inne tory fizjologiczne, np. spermatogenezę. Badania pracowników zatrudnionych w hucie cynku wykazały związek między stężeniem ołowiu we krwi a liczbą plemników

w nasieniu. Związek ten był bardziej widoczny u pracowników z genotypem *ALAD1* i stężeniem ołowiu we krwi równym lub większym od 40 µg/dl (31).

Przedstawione powyżej wyniki są zgodne z tezą o zależności toksycznego działania ołowiu przede wszystkim od stopnia i rodzaju ekspozycji. Skutki działania ołowiu różnią się w różnych przedziałach stężeń ołowiu we krwi i odnosi się to do wszystkich zmian — biochemicznych, toksykologicznych, czynnościowych i strukturalnych, zarówno w badaniach doświadczalnych, jak i populacyjnych. Opiswane wielokrotnie w piśmiennictwie rozbieżności w efektach działania ołowiu najczęściej dotyczą wpływu ołowiu na ciśnienie tętnicze w badaniach populacyjnych. Z powodzeniem można je tłumaczyć odmiennymi warunkami ekspozycji, na co nakłada się oddziaływanie czynników wewnątrzpochodnych, w tym uwarunkowań genetycznych.

GENETYCZNE UWARUNKOWANIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Od końca ubiegłego wieku trwają intensywne badania udziału polimorfizmów różnych genów w etiologii tzw. samoistnego nadciśnienia tętniczego. Jednostka ta stanowi jeden z największych problemów zdrowotnych w naszym kraju, dotycząc prawie 20% populacji dorosłych. Zrozumienie molekularnych podstaw nadciśnienia powinno zaowocować lepszym doбором środków farmakologicznych i skuteczniejszą niż obecnie indywidualizacją leczenia. Efektem powinna być redukcja zachorowalności i śmiertelności z powodu powikłań nadciśnienia.

Nadciśnienie tętnicze będące następstwem nieprawidłowości w jednym genie jest rozpoznawane sporadycznie. Zidentyfikowano dwie postacie dziedzicznego nadciśnienia jednogenowego, przekazywanego zgodnie z prawami Mendla — aldosteronizm poddający się leczeniu glikokortykoidami i zespół Liddla. Konsekwencją badań roli układu renina–angiotensyna w regulacji ciśnienia tętniczego była identyfikacja genów angiotensynogenu, enzymu konwertującego angiotensynę i receptorów angiotensyny. Skanowanie genomu umożliwiło identyfikację licznych nowych genów kandydujących do grupy odpowiedzialnych za nadciśnienie. Z wykorzystaniem metod proteogenomiki prowadzone są badania ekspresji tych genów oraz ich polimorfizmów w modelach zwierzęcych. Badane są związki między jednoczesnym występowaniem: polimorfizmów genetycznych, nadciśnienia i innych jednostek chorobowych.

Jeszcze w końcu ubiegłego wieku wydawało się, że polimorfizm genu *ACE*, jakkolwiek skojarzony z przerostem lewej komory (polimorfizm delecyjny *DD*), nie jest związany z nadciśnieniem tętniczym (32). Na początku tego wieku opublikowano szereg prac dotyczących związku między polimorfizmami genu *ACE* a jednostkami takimi, jak choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, tętniak aorty, a także sarkoidoza, niedokrwistość, rak okrężnicy i inne. Potwierdzono związek polimorfizmów genu *ACE* z młodzieńczym zapaleniem stawów (*I/D*) i stwardnieniem rozsianym (*DD*). W kolejnych badaniach stwierdzono występowanie istotnego związku polimorfizmów w genie *ACE* tak z nadciśnieniem, jak i miażdżycą, ale tylko w sytuacji występowania polimorfizmów innych genów.

Nosiciele allelu *460Trp* genu kodującego białko szkieletu komórki, alfa-adducynę, (*ADD1*), wykazują większą reabsorpcję sodu i zwiększone ryzyko nadciśnienia tętniczego w porównaniu z homozygotycznymi nosicielami allelu *Gly460* (33). U osób tych wzrasta także ryzyko powikłań nadciśnienia, w tym udaru mózgu. Ponadto, podobnie jak u badanych z polimorfizmem *C344T* w genie syntazy aldosteronu, występuje istotna zależność między zwiększeniem wskaźnika intima/media w tętnicy udowej a polimorfizmem genu *ACEDD*. Pogrubienie błony wewnętrznej tętnic jest wczesnym objawem rozwoju miażdżycy, poprzedzającym występowanie objawów klinicznych. Obserwacje te dotyczą populacji kaukaskiej (34). Z kolei w populacji Afroamerykanów, w której wskaźnik osób z nadciśnieniem należy do najwyższych na świecie, częste są polimorfizmy genu receptora beta(2)adrenergicznego, związane ze zmniejszeniem liczby tych receptorów. Ten mechanizm, typu down-regulation, prowadzi do nasilonej odpowiedzi skurczowej naczyń na działanie amin katecholowych i przetrwałego wzrostu ciśnienia tętniczego (35). Zależność między występowaniem polimorfizmów genu receptora beta(2) i ciśnieniem tętniczym zależy nie tylko od rasy, ale także wieku badanych. Analiza danych Cardiovascular Health Study w odniesieniu do osób starszych wykazała, że powszechnie występujące polimorfizmy *Arg16Gly* i *Gln27Glu* nie były skojarzone z nadciśnieniem ani u przedstawicieli rasy białej, ani u Afroamerykanów (36). Z kolei w populacji nastolatków związek między polimorfizmem *Arg16Gly* i podwyższonymi wartościami ciśnienia był ewidentny u mieszkańców Europy i nie występował u Afroamerykanów (37).

Występowanie polimorfizmów genów wciągniętych w rozwój nadciśnienia tętniczego i miażdżycy wiąże się

z problemem skuteczności stosowania farmakoterapii. Znany jest wpływ wariantu genu alfa-adducyny na ciśnienie tętnicze w warunkach zubożenia lub nadmiernego obciążenia diety sodem oraz na efekt podawania diuretyków tiazydowych. Z kolei, jak wykazało Rotterdam Study, występowanie polimorfizmu *G460W* w genie tego białka lub *M235T* w genie angiotensynogenu, nie wpływa na skuteczność hipotensyjną beta-blokerów, blokerów kanału wapniowego, diuretyków i inhibitorów ACE (38).

W 2006 roku opublikowano wyniki analizy retrospektywnej przeprowadzonej w ramach Doetinchem Cohort Study (badań z lat 1987–1997) w odniesieniu do grupy genów mogących uczestniczyć w rozwoju nadciśnienia. Analizowano skuteczność leczenia hipotensyjnego diuretykami, beta blokerami i inhibitorami ACE u osób z polimorfizmami ACE (*I/D*), angiotensynogenu (*M235T*), alfa-adducyny (*G460W*), receptora typu 1 angiotensyny II (*1166A/C*) lub podjednostki beta(3) białka G (*825C/T*). Stwierdzono występowanie istotnej interakcji tylko między stosowaniem diuretyków a polimorfizmem *825C/T* podjednostki beta(3) białka G (39).

GENETYCZNIE UWARUNKOWANE ZRÓŻNICOWANIE HIPERTENSYJNEGO DZIAŁANIA OŁOWIU

Genotypy *ALAD* różnicujące efekty działania ołowiu na układ krwiotwórczy mogą modyfikować także hipertensyjne działanie ołowiu. W warunkach ekspozycji na duże, nefrotoksyczne dawki ołowiu polimorfizmy *ALAD* są związane z funkcją nerek. U koreańskich pracowników narażonych na ołów wykazano związek allelu *ALAD2* z niższym poziomem mocznika i kreatyniny w surowicy oraz większym klirensiem kreatyniny. Obserwowane zmiany mogą być następstwem indukowanej przez ołów hiperfiltracji nerek, zależnej od wariantu *ALAD* (40). Stwierdzono także występowanie istotnej, dodatniej korelacji między stężeniem ołowiu w kostnej frakcji beleczkowej a wskaźnikami funkcji nerek, ale bez zależności od polimorfizmów genu *ALAD*. Wykazano natomiast udział wariantów *ALAD1-2* w występowaniu skojarzenia: stężenie ołowiu we krwi lub kości piszczelowej a funkcja nerek. Podobnie na występowanie tego związku miał wpływ wariant B genu receptora witaminy D. Występowanie tych polimorfizmów pogarszało funkcję nerek.

Wpływ zmutowanego genu receptora witaminy D ujawniał się w sytuacji narażenia młodszej populacji

na działanie ołowiu w dużych dawkach. Starsi pracownicy byli wrażliwsi na indukowany przez ołów wzrost stężenia kwasu moczowego w surowicy (41). Wykazano także interakcję między ekspozycją na ołów i występowaniem polimorfizmów genu *eNOS* w oddziaływaniu na funkcję nerek. Narażenie na ołów pracownicy z wariantami allelu *eNOS* wykazywali wyższy klirens kreatyniny i stężenie mocznika we krwi. Obecność allelu *Asp* i dłuższa ekspozycja na ołów, były związane z większym stężeniem kreatyniny niż genotyp *Glu/Glu* (40). Nie stwierdzono natomiast wpływu genotypu *eNOS* na relację: dawka ołowiu a wartości ciśnienia tętniczego (42).

Ołów i wybrane geny, tj. gen *ALAD* i gen receptora witaminy D (*VDR*), mogą łącznie wpływać na wartości ciśnienia tętniczego i modyfikować ryzyko nadciśnienia. Opisano związek między genotypami *ALAD* i *VDR*, trzema wskaźnikami zaabsorbowanej dawki ołowiu i ciśnieniem tętniczym u prawie 800 pracowników zatrudnionych w narażeniu na ołów i 135 osób nienarażonych. Genotypy *VDR* (*BB* i *Bb* vs *bb*), stężenie ołowiu we krwi, kości piszczelowej i ilość ołowiu wiązanego przez kwas dimerkapto-bursztynowy (*DMSA*) były dodatnimi wskaźnikami predykcyjnymi skurczowego ciśnienia krwi. Pracownicy narażeni na ołów z allelem *VDRB*, szczególnie homozygotyczni, mieli jednak ciśnienie skurczowe wyższe średnio o 2,7–3,7 mmHg niż pracownicy z genotypem *bb*. Genotyp *VDRB* był związany także z wartościami ciśnienia rozkurczowego, które u osób z wariantem B było o 1,9 do 2,5 mmHg wyższe niż u osób z wariantem *bb* ($p < 0,04$). Genotyp *VDR* modyfikował zależność ciśnienia tętniczego od wieku — u osób z wariantem *VDRB* ciśnienie wzrastało wraz z wiekiem bardziej niż u osób z allelem *VDRbb* ($OR = 2,1$, przedział ufności: 95%, $p = 0,05$) (43).

Szereg badań wskazuje na występowanie związku między polimorfizmami genu receptora beta(2) adrenergicznego, zmniejszeniem liczby tych receptorów i nadciśnieniem tętniczym. Z drugiej strony warto zwrócić uwagę na wielokrotnie opisywane działanie ołowiu zmniejszające liczbę lub odpowiedź ze strony tych receptorów (44–47). Konsekwencją takiego działania ołowiu może być nie tylko wzrost ciśnienia tętniczego, ale także słabsza odpowiedź hipotensyjna na stosowanie betaadrenolityków (44–45). Polimorfizmy genu receptora beta i ich interakcje z działaniem ołowiu mogą istotnie modyfikować zasadnicze mechanizmy hipertensyjnego działania ołowiu, do których należy nasilanie reakcji wolnorodnikowych oraz zmniejszenie syntezy i/lub biodostępności tlenu azotu (48).

Przedstawione powyżej dane potwierdzają istotny udział ołowiu w patogenezie chorób układu krążenia. Stanowią kolejny argument za uznaniem ekspozycji na działanie ołowiu jako czynnika ryzyka nadciśnienia tętniczego. Długotrwałe, środowiskowe skażenie ołowiem jest zjawiskiem występującym często. Jednocześnie powszechnym zjawiskiem jest występowanie chorób układu krążenia. W Europie regiony o stosunkowo wysokim skażeniu ołowiem są regionami o największych wskaźnikach zachorowalności i śmiertelności z powodu miażdżycy i jej powikłań. Polska należy do tego obszaru. Bieżące narażenie populacji na działanie ołowiu w środowisku odzwierciedla stężenie ołowiu we krwi, które z reguły nie przekracza 10 µg/dl. Nie jest to wartość wysoka, jednak jest możliwe, że za rozwój nadciśnienia bardziej odpowiada pula ołowiu skumulowanego niż narażenie bieżące.

WNIOSKI

1. Ekspozycja na działanie ołowiu jest czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego.
2. Celowe jest podjęcie badań nad związkiem między ekspozycją na ołów, nadciśnieniem tętniczym i występowaniem polimorfizmów genów wciągniętych w rozwój tzw. nadciśnienia samoistnego (np. polimorfizmów genu receptora beta(2)adrenergicznego czy genu enzymu konwertującego angiotensynę).
3. Można oczekiwać, że analiza związków: ksenobiotyki — nadciśnienie tętnicze — polimorfizmy genów, z uwzględnieniem interakcji między genami, pozwoli na identyfikację przyczyn tzw. nadciśnienia samoistnego.

PIŚMIENNICTWO

1. Victery W.: Evidence for effects of chronic lead exposure on blood pressure in experimental animals: an overview. *Environ. Health Perspect.* 1988;78:71–76
2. Puri V.N.: Acute effects of cadmium on the renin angiotensin system in rats. *Biochem. Pharmacol.* 1992;44(1): 187–188
3. Skoczyńska A.: Ołów jako czynnik ryzyka chorób układu krążenia. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006
4. Pirkle J.L., Schwartz J., Landis J.R., Harlan W.R.: The relationship between blood lead levels and blood pressure and its cardiovascular risk implications. *Am. J. Epidemiol.* 1985;121(2):246–258
5. Harlan W.R.: The relationship of blood lead levels to blood pressure in the US population. *Environ. Health Perspect.* 1988;78:9–13
6. Landis J.R., Flegal K.M.: Generalized Mantel-Haenszel analysis of the regression of blood pressure on blood lead using NHANES II data. *Environ. Health Perspect.* 1988; 78:35–41
7. Apostoli P., Maranelli G., Dei-Cas L., Micciolo R.: Blood lead and blood pressure: a cross sectional study in a general population group. *Cardiologia* 1990;35(7):597–603
8. Schwartz J.: Lead, blood pressure, and cardiovascular disease in men and women. *Environ. Health Perspect.* 1991;91:71–75
9. Morisi G., Menditto A., Spagnolo A., Patriarca M., Menotti A.: Association of selected social, environmental and constitutional factors to blood lead levels in men aged 55–75 years. *Sci. Total Environ.* 1992;126(3):209–229
10. Menditto A., Morisi G., Spagnolo A., Menotti A.: Association of blood lead to blood pressure in men aged 55 to 75 years: effect of selected social and biochemical confounders. NRF Study Group. *Environ. Health Perspect.* 1994;102(Supl. 9):107–111
11. Bost L., Primates P., Dong W., Poulter N.: Blood lead and blood pressure: evidence from the Health Survey for England 1995. *J. Hum. Hypertens.* 1999;13(2):123–128
12. Hu H., Aro A., Payton M., Korrick S., Sparrow D., Weiss S.T. i wsp.: The relationship of bone and blood lead to hypertension. The Normative Aging Study. *JAMA* 1996;275(15):1171–1176
13. Nash D., Magder L., Lustberg M., Sherwin R.W., Rubin R.J., Kaufmann R.B. i wsp.: Blood lead, blood pressure, and hypertension in perimenopausal and postmenopausal women. *JAMA* 2003 26;289(12):1523–1532
14. Vupputuri S., He J., Muntner P., Bazzano L.A., Whelton P.K., Batuman V.: Blood lead level is associated with elevated blood pressure in blacks. *Hypertension* 2003; 41:463–468
15. Magri J., Sammut M., Savona-Ventura C.: Lead and other metals in gestional hypertension. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2003;83(1):29–36
16. Staessen J.A., Bulpitt C.J., Fagard R., Lauwerys R.R., Roels H., Thijs L. i wsp.: Hypertension caused by low-level lead exposure: myth or fact? *J. Cardiovasc. Risk* 1994;1 (1):87–97
17. Staessen J.: Low-level lead exposure, renal function and blood pressure. *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg.* 1995;57(6):527–574
18. Staessen J.A., Roels H., Lauwerys R.R., Amery A. Low-level lead exposure and blood pressure. *J. Hum. Hypertens.* 1995;9(5):303–328
19. Nawrot T.S., Thijs L., den Hond E.M., Roels H.A., Staessen J.A.: An epidemiological re-appraisal of the association between blood pressure and blood lead: a meta-analysis. *J. Hum. Hypertens.* 2002;16(2):123–131
20. Martin D., Glass T.A., Bandeen-Roche K., Todd A.C., Shi W., Schwartz B.S.: Association of blood lead and tibia lead with blood pressure and hypertension in a community sample of older adults. *Am. J. Epidemiol.* 2006;163: 467–478

21. Sakai T., Morita Y., Araki T., Kano M., Yoshida T.: Relationship between delta-aminolevulinic acid dehydratase genotypes and heme precursors in lead workers. *Am. J. Ind. Med.* 2000; 38(3):355–360
22. Wetmur J.G., Kaya A.H., Plewizka M., Desnick R.J.: Molecular characterization the human δ -aminolevulinic acid dehydratase 2 (ALAD 2) allele: implications for molecular screening of individuals for genetic susceptibility to lead poisoning. *Am. J. Hum. Genet.* 1991;49:757–763
23. Kelada S.N., Shelton E., Kaufmann R.B., Khoury M.J.: δ -Aminolevulinic acid dehydratase genotype and lead toxicity: A huGE review. *Am. J. Epidemiol.* 2001;154:1–13
24. Scinicariello F., Murray H.E., Moffett D.B., Abadin H.G., Sexton M.J., Fowler B.A.: Lead and δ -aminolevulinic acid dehydratase polymorphism: Where does it lead? A meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* 2007;115(1):35–41
25. Süzen H.S., Duydu Y., Aydin A., İşimer A., Vural N.: Influence of the delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) polymorphism on biomarkers of lead exposure in Turkish storage battery manufacturing workers. *Am. J. Ind. Med.* 2003;43(2):165–171
26. Montenegro M.F., Barbosa F.J., Sandrim V.C., Gerlach R.F., Tanus-Santos J.E.: A polymorphism in the delta-aminolevulinic acid dehydratase gene modifies plasma/whole blood lead ratio. *Arch. Toxicol.* 2006;80(7):394–398
27. Duydu Y., Süzen H.S.: Influence of delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) polymorphism on the frequency of sister chromatid exchange (SCE) and the number of high-frequency cells (HFCs) in lymphocytes from lead-exposed workers. *Mutat. Res.* 2003;540(1):79–88
28. Duydu Y., Dur A., Süzen H.S. Evaluation of increased proportion of cells with unusually high sister chromatid exchange counts as a cytogenetic biomarker for lead exposure. *Biol. Trace Elem. Res.* 2005;104(2):121–129
29. Duydu Y., Süzen H.S., Aydin A., Cander O., Uysal H., İşimer A. i wsp.: Correlation between lead exposure indicators and sister chromatid exchange (SCE) frequencies in lymphocytes from inorganic lead exposed workers. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2001;41(2):241–246
30. Wu F.Y., Chang P.W., Wu C.C., Lai J.S., Kuo H.W.: Lack of association of delta-aminolevulinic acid dehydratase genotype with cytogenetic damage in lead workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2004;77(6):395–400
31. Alexander B.H., Checkoway H., Costa-Mallen P., Faustman E.M., Woods J.S., Kelsey K.T. i wsp.: Interaction of blood lead and delta-aminolevulinic acid dehydratase genotype on markers of heme synthesis and sperm production in lead smelter workers. *Environ. Health Perspect.* 1998;106(4):213–216
32. Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A.: ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000;20(2):484–492
33. Van Rijn M.J.E., Bos M.J., Yazdanpanah M., Isaacs A., Arias-Vásquez A., Koudstaal P.J. i wsp.: α -Adducin polymorphism, atherosclerosis, and cardiovascular and cerebrovascular risk. *Stroke* 2006;37:2930–2934. DOI: 10.1161/01.STR.0000248760.67039.2b
34. Balkestein E.J., Wang J.G., Struijker-Boudier H.A., Barlassina C., Bianchi G., Birkenhäger W.H. i wsp.: Carotid and femoral intima-media thickness in relation to three candidate genes in a Caucasian population. *J. Hypertens.* 2002;20(8):1551–1561
35. Ferdinand K.C., Armani A.M.: The management of hypertension in African Americans. *Crit. Pathw. Cardiol.* 2007;6(2):67–71
36. Hindorff L.A., Heckbert S.R., Psaty B.M., Lumley T., Siscovick D.S., Herrington D.M. i wsp.: beta(2)-Adrenergic receptor polymorphisms and determinants of cardiovascular risk: the Cardiovascular Health Study. *Am. J. Hypertens.* 2005;18(3):392–397
37. Snieder H., Dong Y., Barbeau P., Harshfield G.A., Dalageogou C., Zhu H. i wsp.: Beta2-adrenergic receptor gene and resting hemodynamics in European and African American youth. *Am. J. Hypertens.* 2002;15(11):973–979
38. Schelleman H., Klungel O.H., Witteman J.C., Hofman A., van Duijn C.M., de Boer A. i wsp.: The influence of the alpha-adducin G460W polymorphism and angiotensinogen M235T polymorphism on antihypertensive medication and blood pressure. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006;14(7):860–866
39. Schelleman H., Stricker B.H., Verschuren W.M., de Boer A., Kroon A.A., de Leeuw P.W. i wsp.: Interactions between five candidate genes and antihypertensive drug therapy on blood pressure. *Pharmacogenomics J.* 2006;6(1):22–26
40. Weaver V.M., Schwartz B.S., Ahn K.D., Stewart W.F., Kelsey K.T., Todd A.C. i wsp.: Associations of renal function with polymorphisms in the delta-aminolevulinic acid dehydratase, vitamin D receptor, and nitric oxide synthase genes in Korean lead workers. *Environ. Health Perspect.* 2003;111(13):1613–1619
41. Weaver V.M., Lee B.K., Todd A.C., Ahn K.D., Shi W., Jaar B.G. i wsp.: Effect modification by delta-aminolevulinic acid dehydratase, vitamin D receptor, and nitric oxide synthase gene polymorphisms on associations between patella lead and renal function in lead workers. *Environ. Res.* 2006;102(1):61–69
42. Lustberg M.E., Schwartz B.S., Lee B.K., Todd A.C., Silbergeld E.K.: The G(894)-T(894) polymorphism in the gene for endothelial nitric oxide synthase and blood pressure in lead-exposed workers from Korea. *J. Occup. Environ. Med.* 2004;46(6):584–590
43. Lee B.K., Lee G.S., Stewart W.F., Ahn K.D., Simon D., Kelsey K.T. i wsp.: Associations of blood pressure and hypertension with lead dose measures and polymorphisms in the vitamin D receptor and delta-aminolevulinic acid dehydratase genes. *Environ. Health Perspect.* 2001;109(4):383–389
44. Bertel O., Bühler F.R., Ott J.: Lead-induced hypertension: blunted beta adrenoceptor-mediated functions. *Br. Med. J.* 1978;1:551–553

-
45. Skoczyńska A., Juzwa W., Smolik R., Szechiński J., Běhal F.J.: Response of the cardiovascular system to catecholamines in rats given small doses of lead. *Toxicology* 1986;39(3):275–289
46. Skoczyńska A., Wróbel J., Andrzejak R.: Lead-cadmium interaction effect on the responsiveness of rat mesenteric vessels to norepinephrine and angiotensin II. *Toxicology* 2001;162(3):157–170
47. Chang H.R., Tsao D.A., Yu H.S., Ho C.K.: The change of beta-adrenergic system after cessation of lead exposure. *Toxicology* 2005;207(1):73–80
48. Barbosa F. Jr., Sertorio J.T., Gerlach R.F., Tanus-Santos J.E.: Clinical evidence for lead-induced inhibition of nitric oxide formation. *Arch. Toxicol.* 2006;80(12):811–816