

Esenciální hypertenze a Arg16Gly polymorfismus genu pro β_2 -adrenergní receptor

M. Jáchymová¹, K. Horký², A. Jindra¹, J. Peleška³, J. Bultas², A. Linhart², Z. Hlubocká², S. Heller², M. Pavlíková³

¹Laborator molekulární kardiologie Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.

²II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC

³EuroMISE Centrum, Praha, přednostka prof. RNDr. Jana Zvárová, DrSc.

Souhrn: Záměr studie: V multifaktoriální patogenezi esenciální hypertenze hraje sympatoadrenální aktivita významnou úlohu. Tkáňový účinek katecholaminů je zprostředkován adrenergními receptory. β_2 -adrenergní receptory se svým vazodilatačním účinkem podílejí na regulaci TK. Odchylky v jejich struktuře mohou vést k omezení schopnosti vazodilatace, a tím ke vzniku hypertenze. Polymorfismus genu β_2 -adrenergního receptoru se tak jeví jako nadějný kandidátní gen pro analýzu jeho asociace s esenciální hypertenzí. *Soubory nemocných a metodika:* V této studii jsme sledovali vliv asociace polymorfismu Arg16Gly genu pro β_2 -adrenergní receptor na výskyt a stupeň hypertenze. Porovnávali jsme četnost jednotlivých genotypů (GG, AG, AA) a alel (G a A) u 3 skupin osob středního věku: a) u kontrolní skupiny s normálním TK $\leq 140/90$ mm Hg (N, n = 122), b) u pacientů s hypertenzí dobře kontrolovanou antihypertenzní léčbou (KH, n = 156) a c) u skupiny hypertoniků rezistentních na trojkombinaci antihypertenziv (RH, n = 73). Arg16Gly polymorfismus genu pro β_2 -adrenergní receptor jsme stanovili PCR technikou z leukocytární DNA s následnou inkubací s restrikčním enzymem NcoI. Získané fragmenty jsme dělili pomocí elektroforézy na 3% Metaphore agarózovém gelu a barvili pomocí ethidium bromidu. Ke statistickému porovnání distribuce genotypů a alel mezi jednotlivými skupinami byl použit Kruskalův-Wallisův test (ANOVA), Fisherův exaktní test, χ^2 test a test lineární asociace. *Výsledky:* Nenalezli jsme signifikantní rozdíly v zastoupení počtu genotypů a frekvenci alel mezi jednotlivými sledovanými skupinami. Avšak při spojení skupiny KH a RH do jednoho souboru (n = 229 pacientů) byl nalezen významný rozdíl ve frekvenci alel ve spojené skupině hypertoniků oproti normotonikům ($\chi^2 = 4,5$, p = 0,035). Toto pozorování bylo v souladu s testem lineární asociace mezi stupněm hypertenze a výskytem alely A (na 5% hladině významnosti) s posunem k nižšímu zastoupení alely A u vyšších stupňů hypertenze (RH). Při hodnocení průměrných hodnot TK byl nalezen trend k nižším hodnotám systolického i diastolického TK od genotypu GG, přes GA ke genotypu AA. *Závěry:* Naše současná pozorování podporují hypotézu, že se genetická odchylka genu pro β_2 -adrenergní receptor (Arg16Gly polymorfismus) může v kombinaci s dalšími faktory podílet na ovlivnění výše TK, a tak přispět k vývoji esenciální hypertenze.

Klíčová slova: esenciální hypertenze – polymorfismus – β_2 -adrenergní receptor – patogenetická účast

Úvod

Arteriální hypertenze je multifaktoriální onemocnění, na kterém se komplexně podílí jednak genetické faktory, jednak změny zevního prostředí. Vyšší sympatická aktivita je zřejmá u řady pacientů s esenciální hypertenzí (EH) a sympatoadrenální hyperaktivita je zodpovědná za řadu odchylek prokazatelných u EH. Tak se geny ovlivňující produkci katecholaminů nebo geny ovlivňující aktivitu α - a β -adrenergních receptorů mohou podílet na vzniku EH [8,13].

β_2 -adrenergní receptory (B_2AR) jsou exprimovány v mnoha tkáních jako např. srdci, adipocytech, bronchiálním a cévním hladkém svalstvu. Tyto receptory mimo jiné účinky zprostředkovávají také vazorelaxační účinek katecholaminů. Dlouhodobá redukce funkce B_2AR s následným oslabením vazodilatace se může podílet na vzestupu TK u EH. Proto je věnována značná pozornost možné úloze B_2AR genu jako kandidátnímu genu pro EH [3,22].

Gen pro B_2AR je neintronový gen lokalizovaný na chromozomu

5q31–32. Doposud bylo popsáno 17 polymorfismů jednotlivých nukleotidů (single nucleotide polymorphisms – SNP). Tři z nich, které ovlivňují změnu aminokyselin Arg16Gly, Gln27Glu a Thr164Ile, byly testovány in vitro, zda ovlivňují buněčné funkce [2,18,20].

Lidský B_2AR zprostředkovává relaxaci cévního hladkého svalstva, a tím vede k vazodilatační odpovědi na adrenalin. Odchylky v genomu pro B_2AR , např. ve smyslu polymorfismu, mohou modifikovat tuto jejich

Essential hypertension and Arg16Gly polymorphism of β_2 -adrenergic receptor gene

Summary: *Study objective:* Sympathetic-adrenal activity plays important role in multifactorial pathogenesis of essential hypertension. Tissue effect of catecholamines is mediated by adrenergic receptors. Vasodilatation action of β_2 -adrenergic receptors participates in BP regulation. Variations in their structure may lead to the limitation of vasodilatation efficiency and thereby to genesis of hypertension. Consequently polymorphism of β_2 -adrenergic receptor gene seems to be a promising candidate gene for an analysis of its association with essential hypertension. *Patients' population and methods:* In this study we investigated the effect of association of Arg16Gly polymorphism of β_2 -adrenergic receptor gene with the incidence and degree of hypertension. We compared frequency of individual genotypes (GG, AG, AA) and alleles (G and A) in 3 groups of middle-aged individuals: a) a control group with normal BP $\leq 140/90$ mm Hg (N, n = 122), b) patients with hypertension well-controlled with antihypertension treatment (KH, n = 156) and c) a group of hypertonic patients resistant to the combination of the three antihypertensives (RH, n = 73). We determined Arg16Gly polymorphism of β_2 -adrenergic receptor gene by the PCR method on leukocyte DNA with subsequent incubation with restriction enzyme NcoI. We separated resulting fragments by means of electrophoresis on 3% Metaphore agarose gel stained with ethidium bromide. Kruskal-Wallis test (ANOVA), Fisher exact test, χ^2 test and linear association test were used for statistical comparison of genotypes and alleles distribution between individual groups. *Results:* We did not find significant differences in representation of number of genotypes and allele frequency between individual monitored groups. However after pooling of KH and RH groups in one group (n = 229 patients) significant difference was found in allele frequency in pooled group of hypertonic patients versus normotonic patients ($\chi^2 = 4.5$, p = 0.035). This observation was in accord with the linear association test between the degree of hypertension and allele A incidence (5% significance level) with a shift to lower representation of allele A in higher degrees of hypertension (RH). During the evaluation of mean BP values the tendency to lower values of systolic and also diastolic BP was found, starting from GG genotype, over GA to AA genotype. *Conclusions:* Our recent observations support the hypothesis that genetic variation of β_2 -adrenergic receptor gene (Arg16Gly polymorphism) can participate in affecting of BP level in combination with other factors and thus it can contribute to a genesis of the essential hypertension.

Key words: essential hypertension – polymorphism – β_2 -adrenergic receptor – pathogenetic participation

základní funkci s omezením schopnosti vazodilatace po specifických podnětech. Zhoršení vazodilatace v přítomnosti normální nebo zvýšené vazokonstrikční odpovědi může vést ke zvýšené cévní reaktivitě, a tak k hypertenzi [5].

Jak molekulárně genetické, tak lidské cévní studie sledovaly úlohu B_2AR u EH. Výsledky studií vztahů mezi polymorfismem genu pro B_2AR a hypertenzí jsou nejednotné. Kotanko et al [14] našli, že Gly16 polymorfismus je asociován s hypertenzí u karibských Afričanů. Pozitivní asociace s hypertenzí byla také prokázána u bílých Evropanů [22], smí-

šené městské populace v Brazílii [19] a nedávno také u rodin čínského původu, avšak u německé populace je to spíše alela Arg26, která určuje genetickou predispozici k hypertenzi [22]. Nechybí ani protikladné studie, které nenašly asociaci polymorfismu genu pro B_2AR s EH [11,23,24].

Ani studie úlohy polymorfismů Arg16Gly a Glu17Gln u zdravých dobrovolníků nedávají konzistentní výsledky. Některé z nich podporují nález snížené odpovědi na stimulaci β -adrenergními agonisty u homozygotů Gly16 [5,7], jiné se pak domnívají, že je to naopak Arg16 receptor, který podmiňuje cévní desenzitizaci

[4]. Proto jsme si v předkládané studii položili otázku, zda je Arg16Gly polymorfismus B_2AR asociován s výskytem a tíží hypertenze i v naší české populaci.

Sledované soubory a metodika

V této naší práci navazující na naši dřívější studii [12] jsme se zaměřili na vliv polymorfismu Arg16Gly genu B_2AR na výskyt a tíží hypertenze. Vyšetřili jsme jednotlivé genotypy GG, GA a AA, stejně tak frekvenci jednotlivých alel A a G u kontrolních osob bez hypertenze (n = 122, K), u nemocných s EH, u kterých došlo při běžné kombinační léčbě k normalizaci TK (n = 156, KH) a u skupiny pacientů s hypertenzí, kde ani trojkombinací antihypertenziv obsahující diuretikum se nám nepodařilo snížit TK na cílové hodnoty TK, tj. TK < 140/90 mm Hg (n = 73, RH). Základní klinická a laboratorní data jsou shrnuta jako průměry jednotlivých skupin v tab. 1.

Krev ke genetickému vyšetření byla odebírána z kubitální žíly u pacientů po 15minutovém klidu na lůžku. DNA ke stanovení genomu byla extrahována z leukocytů periferní krve a Arg16Gly polymorfismus genu pro

Tab. 1. Klinická charakteristika studovaných skupin.

skupina	MN	N	KH	RH
n	206	156	122	73
muži/ženy	206/0	84/72	90/32	53/20
věk (roky)	26,6 ± 5,4	50,3 ± 9,1	55,2 ± 9,7*	57,6 ± 8,3*
STK (mm Hg)	118 ± 10	121 ± 10	142 ± 17*	152 ± 16*
DTK (mm Hg)	80 ± 7	80 ± 7	91 ± 9*	96 ± 8*

MN – skupina mladých normotenzních mužů, N – skupina normotoniců středního věku, KH – skupina pacientů s kontrolovanou hypertenzí, RH – skupina rezistentních hypertoniců (trojkombinace atihypertenziv, včetně diuretik), STK – systolický krevní tlak, DTK – diastolický krevní tlak, * p < 0,05 pro KH a RH versus N, [one/way (ANOVA) a Kruskal/Wallisův test]

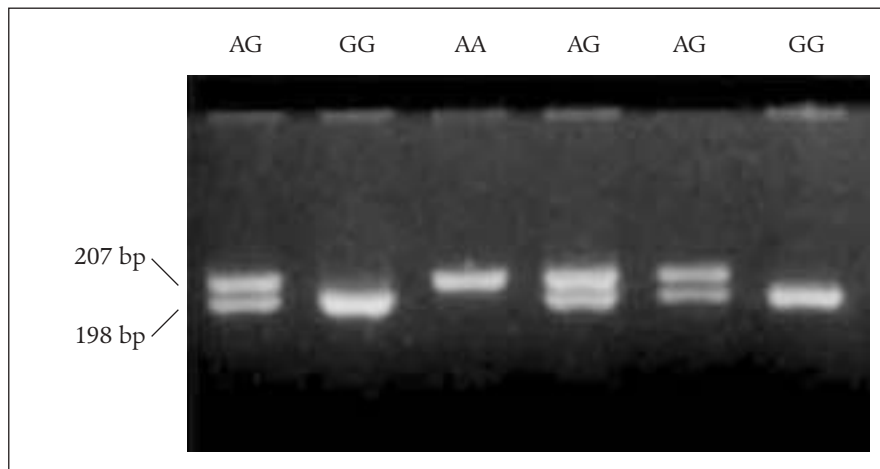
β_2 AR byl detegován pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) s užitím restriktivního enzymu *NcoI*. Fragmenty vzniklé po opakované inkubaci byly separovány pomocí elektroforézy na 3% Metaphore agarózovém gelu a znázorněny barvením pomocí ethidium bromidu (obr. 1). Produkt PCR o 207 bp zůstal nerozštěpen v přítomnosti alely Arg16, zatímco v přítomnosti alely Gly16 byl produkt štěpen na 2 fragmenty o 189 a 18 bp. Výsledky Arg/Arg homozygotů byly potvrzeny reamplifikací. Všechny alely byly odečítány jedním pracovníkem.

Získané výsledky byly statisticky zpracovány a jsou vyjádřeny jako průměry jednotlivých skupin $\pm$ SE. Pro neparametrické srovnání bylo užito χ^2 testu. Vliv jednotlivých alel byl posuzován pomocí logistické regresní analýzy. Rozdíly mezi jednotlivými skupinami byly testovány pomocí Mannova-Whitneyova testu, z dalších statistických metod bylo využito analýzy variance (ANOVA), Kruskalova-Wallisova testu, Fische-rova exaktního testu a testu lineární asociace. Výsledky s $p < 0,05$ byly považovány za signifikantní.

Výsledky

Klinická charakteristika sledovaných souborů kontrol a pacientů s hypertenzí je shrnuta v tab. 1. Nemocní s hypertenzí měli ve srovnání s kontrolní skupinou normotoniků lehce vyšší průměrný věk a vyšší průměrný systolický i diastolický TK. Zvýšení TK bylo výraznější u skupiny rezistentních hypertoniků, a to i přes léčbu trojkombinací antihypertenziv. Abychom si ověřili reprodukovatelnost našich navazujících studií a pro jejich srovnání byla k současným sledovaným souborům osob středního věku přiřazena i skupina mladších normotenzních mužů, vyšetřovaných za stejných podmínek a stejnými metodami v naší dřívější studii [12].

O rozložení četnosti jednotlivých genotypů GG, GA a AA, včetně četnosti alel G a A v jednotlivých sle-



Obr. 1. Genotypy polymorfismu Arg16Gly genu pro β_2 -adrenergní receptor, Arg16 (wild type) fragment 207 bp genotyp AA homozygot, Gly16 (polymorfismus, záměna adeninu za guanin v sekvenci DNA jediného exonu, vznik restriktivního místa pro *NcoI* restriktivní enzym), genotyp GG homozygot, fragment DNA o 189 + 18 bp, genotyp AG heterozygot β_2 AR genu detekován na 3% agarózovém gelu jako dva fragmenty o 207 a 189 bp.

dovaných skupinách dává přehled tab. 2. Pro získání většího souboru jsme, vedle individuálního hodnocení skupiny hypertoniků dobře reagujících na léčbu a hypertoniků rezistentních k léčbě, ještě obě skupiny spojili do jednoho společného souboru hypertoniků a porovnávali pak se skupinou normotoniků.

Ve frekvenci genotypů a alel studovaného polymorfismu β_2 AR mezi souborem dříve sledovaných mladých normotoniků a současně prezentovaným souborem normotoniků středního věku byla nápadná shoda, svědčící pro dobrou reprodukovatelnost a přesnost užitých metody.

V prezentované studii jsme nenalezli statisticky významné rozdíly v četnosti genotypů a alel Arg16Gly polymorfismu genu pro β_2 AR mezi normotoniky, hypertoniky reagujícími na léčbu a nemocnými rezistentními k antihypertenzní léčbě. Naproti tomu test na lineární asociaci mezi stupněm hypertenze a výskytem alely A naznačuje posun směrem k nižšímu zastoupení alely A u vyšších stupňů hypertenze ($p = 0,031$).

Ve spojeném souboru pacientů s kontrolovanou i rezistentní esen-

ciální hypertenzí ($n = 229$ pacientů) byl naznačen u hypertoniků trend k nižší četnosti AA proti GG genotypu a prokázán signifikantní rozdíl v četnosti alel na 5% hladině významnosti ve smyslu nižší frekvenci alely A a vyšší frekvenci alely G. Toto pozorování je v souhlasu s výsledkem testu lineární asociace ($p = 0,013$).

Diskuse

V multifaktoriální patogeneze EH se uplatňuje řada regulačních mechanismů. Mezi nimi významnou roli zaujímá bezesporu i vysoká sympatoadrenální aktivita. Ta je určována na jedné straně vysokou biosyntézou a uvolňováním katecholaminů, jejich plazmatickou hladinou, ale na druhé straně rovněž aktivací sympatoadrenálních receptorů v efektorových tkáních. Prokázali jsme dříve [17] asociaci mezi polymorfismem genu pro tyrozin-hydroxylázu a strukturou levé komory srdeční u mladých, dosud normotenzních mužů. V předkládané studii se zabýváme především polymorfismem β_2 AR. β_2 -adrenergní receptory ovlivňují kardiovaskulární aparát komplexně: ovlivněním vazodilatace, srdeční frekvence a srdeční

Tab. 2. Polymorfismus Arg16Gly na genu B_2AR , distribuce jednotlivých genotypů a alel ve vyšetřovaných skupinách (užité zkratky pro jednotlivé skupiny jako v tab. 1). Statistické metody: Kruskal-Wallisův test, Fischerův exaktní test, χ^2 test a test lineární asociace.

skupiny	četnosti genotypů v %			alely v %		statistika
	GG	GA	AA	G	A	
N	32	51	17↓	57	43↓	enotypy $\chi^2 = 6,62$ p = 0,15
KH	42	46	12	65	35	alely $\chi^2 = 4,93$ p = 0,085
RH	40	53	7	67	33	test lineární asociace p = 0,031*
KH + RH	41	48	10	66	35	genotypy $\chi^2 = 5,2$ p = 0,085
						alely $\chi^2 = 4,5$ p = 0,035*
						test lineární asociace p = 0,013*
MN	36	47	17	59	41	

* p < 0,05, rozdíl ve frekvenci alel mezi skupinou N (normotonicí středního věku) a spojenou skupinou hypertoniků KH + RH na 5% hladině významnosti

ho výdeje, až po zvýšené uvolňování noradrenalinu ze sympatických zakončení a metabolické účinky ovlivňující lipolýzu v adipocytech [1,15,16]. V souvislosti s metabolickými vlivy B_2AR je i nález Bengtssona et al [2] vyšší pravděpodobnosti vzniku hypertenze u pacientů s diabetes mellitus 2. typu – homozygotních nositelů Arg16 alely, zvláště u štíhlých pacientů.

Odchytky v genomu pro B_2AR ve smyslu např. polymorfismu mohou modifikovat jejich základní funkci a u B_2AR omezením schopnosti vazodilatace po specifických podnětech vést ke zvýšení TK a po dlouhodobém působení ke vzniku hypertenze [5]. Svědčí pro to i experimentální nálezy nižší systémové vazodilatace u homozygotů Gly16 po stimulaci B_2AR salbuterolem.

Výsledky dosavadních studií polymorfismů B_2AR však nedávají jednoznačné konzistentní výsledky. Příčinou mohou být etnické a rasové rozdíly mezi jednotlivými studovanými kohortami, dále rozdíly ve věku, pohlaví, přítomnost obezity a dalších fenotypických rozdílů [6,9,21]. Z výsledků je patrné, že B_2AR nepůsobí na výši TK přímo, ale prostřednictvím a v kontextu s celou řadou intermediárních fenotypů. Některé práce pak neprokazují žádnou asociaci

mezi polymorfizmy genu pro B_2AR a hypertenzí [23,24], ale spíše mezi Gly16 polymorfismem a astmatem bronchiálním [20]. Z tohoto hlediska jsou zajímavé nálezy Iaccarina et al [9], kteří při sledování 3 polymorfismů genu pro B_2AG (Arg16Gly, Gln27Glu, Ileu164Thr) nenašli asociaci žádného z těchto polymorfismů s hypertenzí, ale u varianty alely Glu27 byla prokazatelná asociace s poškozením cílových orgánů, např. 1,4krát vyšší riziko vzniku srdeční hypertrofie, korelace s větším vnitřním systolickým a diastolickým objemem levé komory. Cévní poškození nebylo ovlivněno popsány polymorfizmy, a to přes nález vyššího výskytu dyslipidemie u varianty Glu27 alely. Naproti tomu Pereira et al [19] u etnicky smíšené brazilské populace pomocí univariační (jednosměrné) analýzy prokázali asociaci systolického TK s genotypem Arg16Gly a Thr164Ile. V této studii mnohočetná logistická regresní analýza prokázala 1,48krát zvýšení rizika hypertenze u nositelů Gly16/Gly16 genotypu a 1,31krát vyšší riziko obezity u Gln27/Gln27 genotypu nebo 1,48krát vyšší riziko obezity u nositelů alely A. Tyto nálezy ukazují na možnost pevné, ale komplexní genetické vazby mezi B_2AR variantami, hypertenzí a obezitou, tak jak to vy-

plývá z klinických pozorování např. u nemocných s metabolickým syndromem. Studium vztahu mezi polymorfizmy B_2AR prokázalo také vztah incidence kardiovaskulárních příhod u starších osob [6] s nižším rizikem výskytu koronárních příhod u Gln27 homozygotů, stejně jako u homozygotů Gly16 oproti nositelům alely Arg16.

V naší studii jsme sledovali zastoupení jednotlivých genotypů a alel B_2AR polymorfismu genu u poměrně rozsáhlých souborů kontrolních normotenzních osob středního věku a porovnávali je se soubory hypertoniků dobře a špatně reagujících na antihypertenzní léčbu a ve sloučeném souboru všech hypertoniků. U našich souborů jsme našli trend k nižšímu výskytu genotypu AA a výskytu alely A oproti GG genotypu u pacientů s hypertenzí a plynulý nárůst genotypu GG a vyšší zastoupení alely G, zvláště při sloučení obou skupin hypertoniků do jednoho souboru. Tento nález je v souladu i s nálezy dalších autorů [3,22]. V naší studii test lineární asociace mezi stupněm hypertenze a výskytem alely A naznačil nižší výskyt alely A u vyšších stupňů hypertenze a ve spojeném souboru hypertoniků nižší frekvenci alely A a vyšší výskyt alely G u hypertoniků ve srovnání s nor-

motenzní skupinou. Podobně i Snieder et al [21] při sledování polymorfismu Arg16Gly pro β_2 AR u mladých Američanů evropského i afrického původu prokázali, že nositelé jedné nebo dvou Gly alel mají vyšší hodnoty systolického a pulzního tlaku.

Nepodařilo se nám, na rozdíl od sledování polymorfismů jiných kandidátních genů, najít jednoznačný specifický rozdíl pro skupinu hypertoniků rezistentních k léčbě jako např. u studie nitric oxid syntázy u podobných souborů nemocných [10].

Tyto naše výsledky spolu s výsledky některých dalších autorů podporují názor, že genetická variabilita genu pro β_2 AR se podílí na predispozici k vyššímu TK a vzniku hypertenze. Avšak rozdílnosti mezi jednotlivými studiemi ukazují, že účinek β_2 AR genu není asi přímý, ale je zprostředkován v součinnosti a interakcí s řadou odchylek dalších genotypů a intemediárních fenotypů.

Závěr

Naše studie polymorfismu genu pro β_2 AR naznačuje, že rozdíly ve frekvenci alel u hypertoniků spolu s posunem k nižšímu zastoupení alely A (wild type) u vyšších stupňů hypertenze (hypertenze rezistentní na antihypertenzní léčbu) naznačuje možnost, že genetická odchylka β_2 AG genu pro adrenergí receptor v kombinaci s dalšími genetickými a získanými odchylkami může přispívat ke vzniku a vývoji hypertenze a některých dalších přidružených chorob, jako jsou např. obezita, dyslipoproteinemie nebo metabolický syndrom.

Řešení výzkumného grantu bylo podpořeno projektem IGA MZ ČR číslo NA-7171-3.

Literatura

1. Arner P. Control of lipolysis and its relevance to development of obesity in man. *Diab Met Rev* 1988; 4: 507–515.
2. Bengtsson K, Orho-Melander M, Melander O et al. β_2 -adrenergic receptor gene variation and hypertension in sub-

jects with type 2 diabetes. *Hypertension* 2001; 37: 1303–1308.

3. Busjahn A, Li GH, Faulhaber HD et al. β_2 -adrenergic receptor gene-variations, blood pressure, and heart size in normal twins. *Hypertension* 2000; 35: 555–560.
4. Dishy V, Sofowora GG, Xie HG et al. The effect of common polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor on agonist mediated vascular desensitization. *N Engl J Med* 2001; 345: 1030–1035.
5. Gratze G, Fortin J, Labugger R et al. β_2 -adrenergic receptor variants affects resting blood pressure and agonist-induced vasodilatation in young adult Caucasians. *Hypertension* 1999; 33: 1425–1430.
6. Heckbert SR, Hindorff LA, Edwards KL et al. β_2 -adrenergic receptor polymorphisms and risk of incident cardiovascular events in the elderly. *Circulation* 2003; 107: 2021–2024.
7. Hoit BD, Suresh DP, Craft L et al. β_2 -adrenergic receptor polymorphism at amino acid 16 differentially influence agonist stimulated blood pressure and peripheral blood flow in normal individuals. *Am Heart J* 2000; 139: 537–542.
8. Horký K. Genetické aspekty hypertenze. In: Souček M et al. *Klinická patofyziologie hypertenze*. Praha: Grada Publishing 2002: 17–20.
9. Iacarina G, Lanni F, Cipolleta E et al. The Glu27 allele of the beta2 adrenergic receptor increases the risk of cardiac hypertrophy in hypertension. *J Hypertens* 2004; 22: 2117–2122.
10. Jachymova M, Horký K, Bultas J et al. Association of the Glu298Asp polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene with essential hypertension resistant to conventional therapy. *Bioch Biophys Res Comm* 2001; 284: 426–430.
11. Jia H, Sharma P, Hopper R et al. β_2 -adrenoceptor gene polymorphisms and blood pressure variations in East Anglian Caucasians. *J Hypertens* 2000; 18: 687–693.
12. Jindra A, Horký K, Peleska J et al. Association analysis of Arg16Gly polymorphism of the beta₂-adrenergic receptor gene in offspring from hypertensive and normotensive families. *Blood Pressure* 2002; 11: 213–217.
13. Julius S. The evidence for a pathophysiologic significance of the sympathetic overactivity in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1996; 18: 305–321.
14. Kotanko P, Binder A, Tasker J et al. Essential hypertension in African Caribbeans associates with a variant of the

β_2 -adrenoceptor. *Hypertension* 1997; 30: 773–776.

15. Lafontan M, Barbe P, Galitzky J et al. Adrenergic regulation of adipocyte metabolism. *Hum Reprod* 1997; 12(Suppl 1): 6–20.
16. Lee YW, Oh VMS, Garcia E et al. Haplotypes of the beta2-adrenergic receptor gene are associated with essential hypertension in a Singaporean Chinese population. *J Hypertens* 2004; 22: 211–2116.
17. Linhart A, Jindra A, Golan L et al. Associations between tyrosine hydroxylase polymorphisms and left ventricular structure in young normotensive men. *Brit J Biochem Science* 2002; 59: 90–94.
18. McGraw DW, Forbes SL, Kramer LA et al. Polymorphisms of the 5'leader cistron of the human β_2 -adrenergic receptor regulate receptor expression. *J Clin Invest* 1998; 102: 1927–1932.
19. Pereira AC, Floriano MS, Mota GF et al. β_2 -adrenoceptor functional gene variants, obesity, and blood pressure levels interactions in general population. *Hypertension* 2003; 42: 685–692.
20. Reihsaus E, Innis M, MacIntyre N et al. Mutations in the gene encoding for the β_2 -adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 8: 334–339.
21. Snieder H, Dong Y, Barbeau P et al. β_2 -adrenergic receptor gene and resting hemodynamics in European and African American youth. *Am J Hypertens* 2002; 15: 973–979.
22. Timmermann B, Mo R, Luft FC et al. β_2 -adrenoceptor genetic variation is associated with genetic predisposition to essential hypertension: The Bergen Blood Pressure Study. *Kidney Int* 1998; 53: 1455–1460.
23. Tomaszewski M, Brain NJR, Charchar FJ et al. Essential hypertension and β_2 -adrenergic receptor gene. Linkage and association analysis. *Hypertension* 2002; 40: 286–291.
24. Xie HG, Stein M, Kim RB et al. Human beta₂-adrenergic receptor polymorphisms: no association with essential hypertension in black or white Americans. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 670–675.

RNDr. Marie Jáchymová
www.vfn.cz
e-mail: mjach@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 3. 12. 2004
Přijato po recenzi: 11. 1. 2005