

POLIMORFIZM GENU RECEPTORA DLA BRADYKININY JEST ZWIĄZANY ZE ZMIANĄ MORFOLOGII SERCA SPORTOWCA W TRAKCIE DŁUGOTERMINOWEJ OBSERWACJI

BRADYKININ RECEPTOR GENE POLYMORPHISM IS ASSOCIATED WITH EXERCISE-INDUCED CHANGES IN LEFT VENTRICLE MORPHOLOGY IN ENDURANCE ATHLETES DURING LONG TERM FOLLOW-UP

Karol Wrzosek¹, Mamcarz Artur¹, Maria Szczypaczewska², Wojciech Braksator¹, Jolanta Chwalbińska-Moneta³, Jarosław Góra⁴, Zbigniew Gaciong⁴, Mirosław Dłużniewski¹

¹Katedra i Klinika Kardiologii II Wydziału Lekarskiego AM, Warszawa

²Instytut Sportu, Warszawa

³Akademia Wychowania Fizycznego i Sportu, Gdańsk, Gdańsk

⁴Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia tętniczego oraz Angiologii, Akademia Medyczna, Warszawa

Streszczenie

Wstęp: Nieznane pozostają przyczyny, dla których u sportowców tej samej płci, rasy, powierzchni ciała, przebudowa serca jest różna. Istotną rolę w tej przebudowie wydają się mieć czynniki genetyczne. Wydaje się, że polimorfizm genu receptora t. 2 dla bradykininy pełni istotną funkcję w przebudowie serca.

Celem pracy była ocena związku występowania polimorfizmu +9/-9 genu receptora dla bradykininy typu 2 (+9/-9 B2BKR) ze stopniem zmian adaptacyjnych w sercach sportowców wyczynowych w trakcie długoterminowej obserwacji.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 48 kolarzy i wioślarzy w wieku 19-35 lat. Z krwi żyłnej izolowano DNA a następnie określono polimorfizm +9/-9 B2BKR. Występowanie alleli porównywano ze zmianami parametrów echokardiograficznych otrzymanych na początku i końcu 3.1 letniej obserwacji.

Wyniki: Analiza wpływu polimorfizmu +9/-9 genu receptora B2BKR na stopień zmian parametrów echokardiograficznych w okresie obserwacji wykazała statystycznie istotny związek występowania allelu -9 ze zmianą wymiaru rozkurczowego przegrody międzykomorowej i ściany tylnej lewej komory, oraz LVM. Zwiększenie masy lewej komory było mniejsze u sportowców z allelem -9 w porównaniu do pozostałej grupy (22g vs 53.2g, $p < 0.05$). Nie obserwowano innych istotnych zależności.

Wnioski: Polimorfizm +9/-9 genu receptora dla bradykininy t. 2 jest związany z przebudową serca sportowców wyczynowych. Występowanie allelu -9 genu wiąże się z mniejszym przyrostem grubości ścian lewej komory w rozkurczu oraz masy lewej komory w wieloletnim okresie obserwacji.

Słowa kluczowe: serce sportowca, przerost mięśnia sercowego, polimorfizm receptora bradykininy B2

Abstract

Introduction: Genetic factors may influence development of changes in left ventricle during exercise training. Genetic polymorphism of bradykinin type 2 receptor (B2BKR) may be associated with functional significance and may affect response to stimulation of renin-angiotensin system.

Aim of the study was to evaluate the association of +9/-9 alleles of B2BKR gene with remodeling of the heart in response to long term endurance training.

Material and methods: The +9/-9 polymorphism was determined in 48 cyclists and rowers in age from 19 to 35 years and compared with changes in echocardiographic parameters during 3.1 year follow-up. The standard echocardiography parameters were obtained and the left ventricle mass was calculated using Devereux formula.

Result: There was a significant increase in all measured parameters (LVEDd, PWDd, IVSDd, LVM, LVMI, RVEDd, LA, EF) during observation. Changes in LVEDd, PWDd and LVM were lower in carriers of -9 allele. Increase in left ventricle mass was lower in athletes with -9 allele as compared to the rest of the studied group (22g vs 53.2g, $p < 0.05$). The remaining parameters did not differ significantly.

Conclusion: The +9/-9 polymorphism of B2BKR receptor gene is associated with the left ventricular remodeling in highly trained athletes. It seems that -9 allele inhibits increase of cavity size, wall thickens and left ventricular hypertrophy in response to endurance training.

Key words: athletes heart, left ventricular hypertrophy, B2BKR polymorphism

Wstęp

Spośród wszystkich zmian adaptacyjnych organizmu w odpowiedzi na wysiłek fizyczny, istotną rolę odgrywają zmiany w układzie sercowo-naczyniowym. Ogół zmian adaptacyjnych zarówno morfologii jak i funkcji serca w odpowiedzi na regularny, przewlekły wysiłek fizyczny określany jest jako „**serce sportowca**” (ang. athlete's heart) (1,2).

Morfologicznie najbardziej zauważalna przebudowa (przerost) mięśnia sercowego uzależniona jest od wielu czynników (dyscyplina sportu, metody treningowe). Nakładają się na nie czynniki osobnicze wraz z nie do końca poznanymi jeszcze czynnikami genetycznymi.

Ciągle otwartym pytaniem pozostaje, dlaczego u sportowców tej samej płci, rasy, wieku, dyscypliny, o podobnych warunkach fizycznych przebudowa jest różna. Te różnice sugerują, że genetyczne i/lub endokrynne czynniki mogą odgrywać istotną rolę w adaptacji serca do wysiłku.

Jednym z układów silnie wpływającym na przebudowę serca jest układ renina-angiotensyna (RAS). Stanowi on zintegrowany układ enzymatyczno-hormonalny odgrywający ważną rolę w zachowaniu równowagi w układzie krążenia. Enzymatyczna aktywność kluczowego dla całego układu enzymu konwertującego (ACE) skutkuje aktywacją wazopresora – ANG II. Jej sercowe efekty działania obejmują: dodatni inotropizm, wzrost i proliferację komórek mogącą skutkować przerostem, remodelingiem oraz rozstrzenią komory (3). Oprócz klasycznego krążącego we krwi układu renina-angiotensyna odpowiadającego za nagłe zmiany hemodynamiczne istnieje również układ lokalny – parakrynnny. Szereg badań pokazało iż może odpowiadać on za przebudowę lewej komory i postęp jej dysfunkcji w niewydolności serca a także wywoływać przerost i włóknienie (4,5).

Enzym konwertujący poprzez odszczepienie C-końcowego dipeptydu powoduje inaktywację bradykininy. Procesy zależne od bradykininy obejmują regulację: ciśnienia krwi, proliferacji komórek, syntezy fibroblastów, wychwyty glukozy przez komórkę mięśnia sercowego, inotropizmu, promocji mikroangiogenezy, oraz wzrostu mięśnia sercowego (6). Efekty biologiczne kinin zależą od aktywacji jednego z dwóch typów związanych z białkiem G receptorów: B1 (B1BKR) i B2 (B2BKR) (7). Prace na modelach ludzkich i zwierzęcych udowodniły przeciwne do angiotensyny II działanie bradykininy. Związki działające agonistycznie w stosunku do receptora dla bradykininy są intensywnie badane jako potencjalnie obdarzone działaniem kardioprotekcyjnym (8).

Ekspresja genów RAS zależna jest zarówno od czynników genetycznych (polimorfizmów, ekspresji innych genów), czynników środowiskowych, (np. choroby wrodzone, nadciśnienie, wady zastawkowe)

oraz czynników wyzwalających (ćwiczeń fizycznych, diety) i innych (9). Zmienność pojedynczych nukleotydów w sekwencji DNA zdarza się co najmniej raz na 1000 nukleotydów i może wpływać na ekspresję danego genu. Polimorfizm genu – oznaczający występowanie w populacji dwóch różnych alleli w tym samym locus chromosomowym występuje wśród różnych genów RAS, zarówno w układzie krążącym jak i tkankowym. Najlepiej przebadanym z polimorfizmów genu receptora dla bradykininy jest występujący w eksonie 1 polimorfizm +9/-9 bp. Brak 9 par zasad (-9) w eksonie 1 związany jest z większą ekspresją genu (wyższą aktywnością transkrypcyjną receptorowego mRNA) (10). Nieliczne badania oceniające wpływ polimorfizmu +9/-9 na stopień przebudowy serca w odpowiedzi na wysiłek fizyczny pokazały związek pomiędzy występowaniem allelu +9, a większymi przyrostami masy (11,12) w trakcie krótkich cykli treningowych.

Cele pracy

Celem niniejszej pracy była analiza wpływu polimorfizmu +9/-9 genu receptora dla bradykininy typu 2 (+9/-9 B2BKR) na stopień zmian adaptacyjnych w sercach sportowców wyczynowych w trakcie długoletniej obserwacji.

Materiał i metoda

Grupę badaną stanowiło 48 sportowców wyczynowych (kolarzy i wioślarzy). Kryterium włączenia do badania było minimum 5 letnie uprawianie danej dyscypliny sportu na poziomie zawodowym lub międzynarodowym. Zgodę na badanie wyraziła Komisja Bioetyczna przy Akademii Medycznej w Warszawie.

U wszystkich badanych wykonano: kilkakrotnie w tych samych rocznych okresach treningowych spoczynkowe badania echokardiograficzne oraz jednorazowo izolację materiału genetycznego z pobranej krwi żyłnej. Po ekstrakcji DNA określono polimorfizm +9/-9 genu dla receptora bradykininy typu B2 (B2BKR).

W projekcjach M – mode oraz 2D zgodnie z przyjętymi zasadami oceniano szereg podstawowych parametrów echokardiograficznych: wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDd), wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej (IVSDd), wymiar rozkurczowy ściany tylnej lewej komory (PWDd), wymiar końcoworozkurczowy prawej komory (RVEDd), wymiar poprzeczny lewego przedsionka (LA), wymiar poprzeczny aorty wstępującej (Ao) oraz objętość końcoworozkurczową lewej komory (LVEDV). Funkcja skurczowa lewej komory oceniana była zmodyfikowaną metodą Simpsona w dwóch płaszczyznach. Masę lewej komory obliczono wg wzoru zaproponowanego przez Devereux: LVM

$(g) = 1.04 \times [(IVSDd + LVEDd + PWDd)^3 - LVEDd^3]$. Wyznaczono również indeks masy lewej komory serca ($LVMi = LVM [g] / BSA$, gdzie, $BSA (m^2) = [wzrost (cm) + waga (kg) - 60] / 100$). Izolację i oczyszczenie DNA z krwi obwodowej dokonano za pomocą zestawu QIAamp®DNA Kit. Do analizy statystycznej wykorzystano wyniki z pierwszej i ostatniej wizyty.

Porównanie średnich dla zmiennych ciągłych rozkładu przeprowadzono testem t-Studenta oraz testem Wilcozona. Częstości występowania analizowanych zdarzeń porównywano testem CHI kwadrat lub testem Fishera. Dla zbadania związku między występowaniem określonego genotypu a zestawem czynników badanych zastosowano model analizy wariancji jedno-czynnikowej parametrycznej i nieparametrycznej.

Wyniki

W grupie badanej znalazło się 24 kolarzy oraz 24 wioślarzy. Średni wiek badanych w obu grupach analizowanych łącznie w momencie rozpoczęcia obserwacji wynosił 25.7 lat. Średni follow-up wynosił 37 miesięcy (24 - 72).

Obie grupy nie różniły się częstością występowania poszczególnych alleli oraz genotypów badanych polimorfizmów (Tabela 1). Częstości występowania poszczególnych genotypów obu genów zgodne były z prawem Hardego-Weinberga.

Aby określić związek polimorfizmu genu z przebudową serca w trakcie obserwacji poddano analizie związek pomiędzy występowaniem danego allelu, a zmianą parametrów echokardiograficznych w trakcie okresu obserwacji. Zależności pomiędzy występowaniem określonego allelu genu receptora B2BKR, a zmianami parametrów echokardiograficznych przedstawiono w tabeli 2.

Analiza wpływu polimorfizmu +9/-9 genu receptora B2BKR na stopień zmian parametrów echokardiograficznych w okresie obserwacji wykazała statystycznie istotny związek występowania allelu -9 ze zmianą wymiaru rozkurczowego przegrody międzykomorowej i ściany tylnej lewej komory, oraz LVM.

Obecność allelu -9 związana była ze średnim zwiększeniem IVSDd o 0.39 mm, oraz PWDd o 0.16

Tabela 1. Częstości występowania alleli oraz genotypów w grupie kolarzy i wioślarzy

Table 1. The frequency of alleles and genotype in the group of cyclists and rowers

GENOTYP/ALLEL [n (%)]	KOLARZE	WIOŚLARZE	p
B2BKR + 9/+ 9	5 (21.74)	11 (45.83)	NS
B2BKR + 9/- 9	12 (52.17)	9 (37.50)	NS
B2BKR - 9/- 9	6 (26.09)	4 (16.67)	NS
B2BKR + 9	17 (73.91)	20 (83.33)	NS
B2BKR - 9	18 (78.26)	13 (78.26)	NS

B2BKR – receptor bradykininy bradykininy typu 2

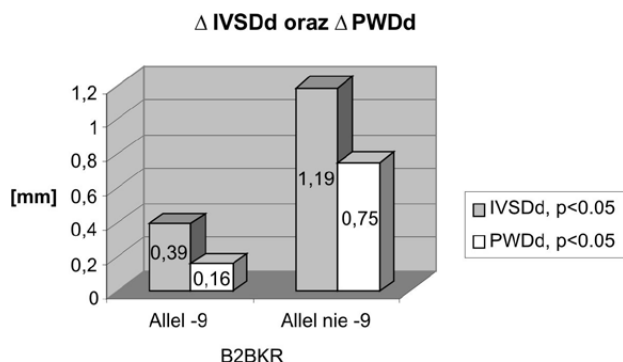
Tabela 2. Średnie zmiany parametrów echokardiograficznych (Δ) w zależności od występowania lub braku polimorficznych alleli genu receptora B2BKR

Table 2. The mean changes of echocardiographic parameters due to presence or absence polymorphic alleles of gene B2BKR

	B2BKR					
	Allel +9	Allel nie +9	p	Allel -9	Allel nie -9	p
Δ LVEDd [mm]	1.28 ± 3.7	1.75 ± 2.5	NS	1.29 ± 3.4	1.56 ± 3.7	NS
Δ IVSDd [mm]	0.7 ± 1.2	0.5 ± 0.8	NS	0.39 ± 1.0	1.19 ± 1.1	<0.05
Δ PWDd [mm]	0.45 ± 0.9	0.05 ± 0.7	NS	0.16 ± 0.8	0.75 ± 0.9	<0.05
Δ LVM [g]	35.4 ± 51.6	22.5 ± 33.0	NS	22.0 ± 45.7	53.2 ± 47.5	<0.05
Δ LVMi [g/m ²]	21.4 ± 39.9	16.7 ± 18.4	NS	18.5 ± 41.9	24.1 ± 22.2	NS
Δ LVEDV [ml]	12.3 ± 34.8	11.7 ± 16.9	NS	8.5 ± 21.6	19.2 ± 45.4	NS
Δ RVEDd [mm]	0.58 ± 3.1	2.67 ± 2.4	NS	1.67 ± 3.0	-0.22 ± 3.1	NS
Δ LA [mm]	1.97 ± 3.5	-0.11 ± 1.6	NS	1.24 ± 2.6	2.12 ± 4.3	NS
Δ Ao [mm]	0.46 ± 3.1	0.0 ± 3.8	NS	1.03 ± 3.3	-0.87 ± 2.7	NS
Δ LVEF [%]	1.7 ± 5.4	2.3 ± 4.2	NS	1.8 ± 4.7	1.9 ± 6.0	NS

B2BKR – receptor bradykininy typu 2, LVEDd – wymiar lewej komory w rozkurczu, IVSDd – wymiar przegrody międzykomorowej w rozkurczu, PWDd – wymiar ściany tylnej w rozkurczu, LVM – masa lewej komory, LVMi – indeks masy lewej komory, LVEDV – późnorozkurczowa objętość lewej komory, RVEDd – wymiar prawej komory w rozkurczu, LA – wymiar lewego przedsionka, Ao – wymiar aorty, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory

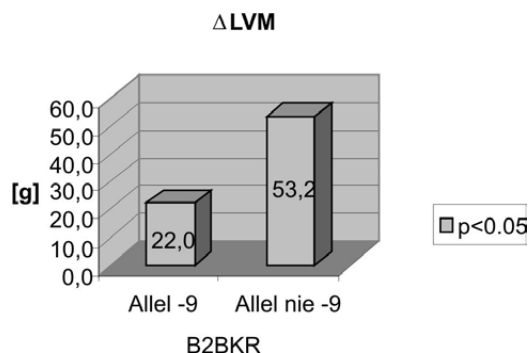
mm; jego brak ze zwiększeniem IVSDd średnio o 1.19mm ($p<0.05$) oraz PWDd o 0.75mm ($p<0.05$) (ryc. 1). Towarzyszyło temu również istotnie mniejsze zwiększenie masy lewej komory 22g vs 53.2g ($p<0.05$) (ryc. 2). Różnice zmian LVMI były nieistotne (ryc. 3). Zmiany pozostałych parametrów były nieistotne pomimo obserwowanych trendów.



B2BKR – receptor bradykininy typu 2, IVSDd – wymiar przegrody międzykomorowej w rozkurczu, PWDd – wymiar ściany tylnej w rozkurczu

Ryc. 1. Zmiany wymiaru rozkurczowego przegrody międzykomorowej oraz ściany tylnej w zależności od występowania allelu -9 polimorfizmu genu receptora B2BKR

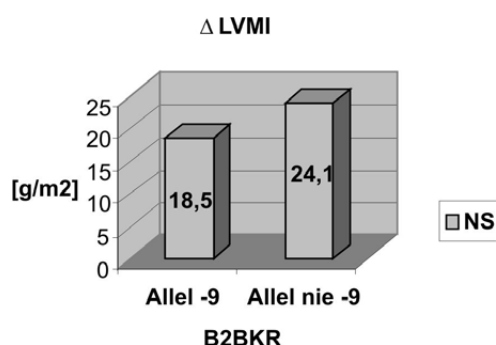
Fig. 1. The mean changes of IVSDd and PWDd according to presence of B2BKR alleles



B2BKR – receptor bradykininy typu 2, LVM – masa lewej komory

Ryc. 2. Zmiany masy lewej komory w zależności od występowania allelu -9 polimorfizmu genu receptora B2BKR

Fig. 2. LVM changes according to presence of alleles B2BKR gene



B2BKR – receptor bradykininy typu 2, LVMI – indeks masy lewej komory

Ryc. 3. Zmiany indeksu masy lewej komory w zależności od występowania allelu -9 polimorfizmu genu receptora B2BKR

Fig. 3. LVMI changes according to presence of alleles B2BKR gene

Dyskusja

Odpowiedzią na przewlekły trening fizyczny są zmiany adaptacyjne organizmu, które w największym stopniu dotyczą układu sercowo-naczyniowego. Morfologicznie najczęściej występującą zmianą jest przebudowa mięśnia sercowego, która dotyczy głównie mięśnia lewej komory. Ta fizjologiczna przebudowa określana jest terminem serce sportowca (1,2). Oceniane przy pomocy echokardiografii zwiększenie masy i przerost mięśnia lewej komory jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorobowości i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zarówno u osób z nadciśnieniem tętniczym, jak i bez nadciśnienia (13). Właśnie zagrożenie nagłym zgonem sercowym w populacji przez wielu uznana za najzdrowszą każe poszukiwać czynników odpowiedzialnych za przebudowę, czy też patologiczny przerost mięśnia sercowego. Praca ta jest próbą odpowiedzi na pytanie, jaką rolę w przebudowie/przerostie mięśnia sercowego odgrywa polimorfizm genu receptora dla bradykininy t. 2.

Szereg prac pokazało, wpływ układu renina-angiotensyna na przerost, rozstrzeń, i remodeling lewej komory (4,5,14). Potwierdziły to eksperymentalne doświadczenia na modelach zwierzęcych, gdzie ANG II wywoływała przerost i włóknienie (14,15). Enzym konwertujący działając na układ kinin odpowiada również za inaktywację obdarzonej działaniem kardioprotekcyjnym bradykininy (16). Większość reakcji wywieranych przez bradykininę zależna jest od aktywacji receptora dla bradykininy typu 2 (B2BKR) (7). Obejmują one procesy odpowiedzialne za: regulację ciśnienia krwi, proliferację komórek, syntezę fibroblastów, wychwyt glukozy przez komórkę mięśnia sercowego, ujemny inotropizm, promocję mikroangiogenezy (6,17). Bradykinina ma działanie anty ANG II (antymitotyczne, wazodylatacyjne oraz tkankowo ochronne) (18).

Udział układu renina-angiotensyna (w szczególności lokalnego) oraz kinin w patologicznej przebudowie serca jest bezsprzeczny. Wydaje się, że procesy przebudowy serca zależne od RAS i bradykininy dotyczą także serca sportowca.

Badania przeprowadzone wśród bliźniąt jedno- i dwujajowych sugerują, że czynniki genetyczne mogą odpowiadać za stopień przerostu mięśnia sercowego nawet w 60% (19). Polimorfizm genetyczny oznacza występowanie w populacji dwóch form allelicznych danego genu. Jeśli obejmuje ważną domenę kodującą genu to może wpływać na różny fenotyp. Opisano szereg polimorfizmów RAS. Najlepiej przebadanym polimorfizmem jest niewątpliwie polimorfizm I/D ACE. Wiele prac oceniało rolę tego polimorfizmu w występowaniu chorób sercowo-naczyniowych, ale rezultaty tych badań są rozbieżne.

Badania polimorfizmów receptora dla bradykininy u sportowców i zdrowych stanowią grupę kilku do-

niesień i dotyczą głównie wpływu na przerost mięśnia sercowego. Najlepiej przebadanym polimorfizmem genu receptora dla bradykininy t. 2 jest występujący w eksonie 1 polimorfizm +9/-9. Brak 9 par zasad (-9) w eksonie 1 związany jest z większą ekspresją genu (10). W jednej z prac występowanie allelu +9 istotnie statystycznie wpływało na zwiększenie masy mięśnia sercowego rekrutów poddanych treningowi fizycznemu (12).

Grupy sportowców, nieobciążone podawaniem leków wpływających na układ renina-angiotensyna oraz stymulujące ten układ podczas regularnego intensywnego wysiłku fizycznego wydają się być dobrą populacją do oceny wpływu polimorfizmów genów RAS na ujawnienie się fenotypowej cechy, jaką jest zależna od RAS przebudowa/przerost mięśnia serca sportowca.

Grupę badaną stanowili kolarze oraz wioślarze w średnim wieku 25,7 lat (19-35lat). Sportowcy w tym przedziale wieku określani są jako „elite athletes”. Właśnie ta grupa wiekowa z uwagi na szczyt kariery zawodniczej jest najczęściej poddawana badaniom obserwacyjnym – zmiany parametrów echokardiograficznych są tu bardziej zaznaczone niż w przypadku młodych sportowców (ang. young athletes) (20,21). Zgodnie z podziałem dyscyplin sportowych według rodzajów obciążeń na 3 typy dynamiczne (A,B,C) oraz 3 typy statyczne (I,II,III) zarówno kolarstwo jak i wioślarstwo zaliczane jest do tej samej grupy 3C – dyscyplina istotnie dynamiczna, istotnie statyczna (22). Przebudowa serca w tych grupach z wydaje się najbardziej wyrażona (20,23). Podobny charakter przebudowy oraz brak istotnych różnic w badanych parametrach pozwolił połączyć obie podgrupy i dalszej analizie poddać je łącznie.

W badanym okresie większość ocenianych parametrów echokardiograficznych istotnie zmieniło się. Wszystkie średnie parametry opisujące grubość ścian oraz wielkość jam serca uległy zwiększeniu. Również obliczona na ich podstawie wg wzoru Devereux masa lewej komory oraz indeks masy lewej komory istotnie zwiększyły się.

Analiza wpływu polimorfizmu +9/-9 genu receptora B2BKR na zmiany parametrów echokardiograficznych ujawniła związek pomiędzy występowaniem allelu -9, a zmianą grubości ścian oraz masą lewej komory. Obecność allelu -9 (genotypu -9/-9 i +9/-9) wiązała się z istotnie mniejszymi przyrostami IVSDd, PWDd oraz masy lewej komory. Zmiana masy lewej komory w grupie z obecnym allelem -9 była blisko 2,5-krotnie mniejsza w porównaniu do grupy, gdzie ten allel nie występował (genotyp +9/+9). Zmiana indeksu masy lewej komory nie była statystycznie istotna, jednak obserwowano wyraźnie zaznaczony trend.

Wyniki te zdają się być zgodne z wcześniejszymi obserwacjami innych autorów. Jedną z pierwszych

prac pokazującą rolę genotypu receptora B2BKR w determinowaniu stymulowanego wysiłkiem fizycznym przerostu jest praca Brull (12). Analizując polimorfizmy I/D ACE oraz +9/-9 B2BKR u 109 rekrutów poddanych 10 tygodniowemu treningowi fizycznemu stwierdzono większy przyrost masy lewej komory badanej MRI niezależnie w grupach z genotypem DD oraz +9/+9. Występowanie allelu +9 istotnie statystycznie wpływało na zwiększenie masy mięśnia sercowego. Szczególnie wyraźny wzrost wykazano wśród badanych ze współistniejącymi genotypami DD i +9/+9, najmniejszy zaś dla I/I oraz -9/-9, gdzie obserwowano nawet trend w kierunku redukcji masy lewej komory. Shneider badając związek wielu polimorfizmów RAS (I/D ACE, M235T, eNO,+9/-9) z funkcją i strukturą serca u chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz u sportowców wykazał jako jedyny związek allelu +9 z większą grubością ściany i LVH w obu grupach (11).

Większa ekspresja genu receptora B2BKR w przypadku braku 9bp (allelu -9) poprzez swoje działanie antymitotyczne, inotropowo ujemne, tkankowo ochronne skutkować powinna większymi efektami kardioprotekcyjnymi. Uzyskane w tej pracy wyniki wpływu polimorfizmu +9/-9 potwierdzają tą tezę. Na jej podstawie można wysnuć wniosek, iż obecność allelu -9 genu receptora B2BKR w grupach sportowców wyczynowych skutkuje mniejszymi zmianami masy lewej komory w trakcie wieloletniej obserwacji.

Trudno jednoznacznie ten wniosek przełożyć do praktyki trenerskiej/lekarskiej. Brak allelu -9 (obecność genotypu +9/+9) mógłby więc być jednym z czynników ryzyka większej przebudowy serca. Większa przebudowa zwiększa ilość sportowców w tzw. „szarej strefie” – wymagających poszerzenia diagnostyki. Sportowcy, u których nie występuje allel -9 powinni być więc poddani badaniom okresowym, celem szczegółowej oceny przebudowy i różnicowanie z ewentualnym patologicznym przerostem.

Brak statystycznej istotności w przypadku zmian LVMI, przy wyraźnym trendzie wydaje się być związany z małą populacją badanych.

W opinii części autorów związek pomiędzy polimorfizmem pojedynczych genów zarówno enzymu konwertującego jak i innych składowych RAS w determinowaniu właściwości układu sercowo-naczyniowego wydaje się być niewielki i dotyczy pewnych wyselekcjonowanych grup pacjentów (24). Według nich, na podstawie wyników większości prac nie wydaje się, że pojedyncze geny i ich warianty polimorficzne są bezpośrednio związane z przerostem w odpowiedzi na obciążenie wysiłkiem fizycznym (9). Genetyczne podłoże większości chorób sercowo-naczyniowych wydaje się mieć charakter wielogenowy, a pojedynczy gen wywiera zaś tylko słaby fenotypowy wpływ na ujawnienie się patologii. Wzrastająca

ilość odkrywanych polimorfizmów skutkuje analizą już nie kilku, a kilkunastu, czy czasami kilkudziesięciu polimorfizmów.

Powyższe rozważania pozwoliły nam na wysunąć następujące wnioski:

- Polimorfizm +9/-9 genu receptora dla bradykininy t. 2 jest związany z przebudową serca sportowców wyczynowych.
- Występowanie allelu -9 genu wiąże się z mniejszym przyrostem grubości ścian lewej komory w rozkurczu oraz masy lewej komory w wieloletnim okresie obserwacji.

Podsumowanie

Tematyka badanej pracy zrodziła się podczas wieloletniej echokardiograficznej obserwacji kilkusetosobowej grupy sportowców szeregu dyscyplin dynamicznych i statycznych. Obserwowane w tych grupach zmiany morfologii serca rodziły szereg pytań o środowiskowe i inne mechanizmy regulujące te zmiany. Również zagrożenie nagłym zgonem sercowym w grupach sportowców z nieprawidłowymi parametrami oceniającymi przebudowę serca skłaniały do poszukiwania czynników wpływających na procesy przebudowy i wyodrębniających grupę zagrożoną, wymagającą pogłębionej diagnostyki. Dość dobrze opisany w literaturze wpływ czynników antropometrycznych i środowiskowych skłaniał do poszukiwania wpływu najbardziej niezależnych czynników genetycznych.

Grupa kolarzy i wioślarzy reprezentująca mieszany charakter wysiłku fizycznego, u której obserwowano największe zmiany w trakcie obserwacji była idealną grupą do podjęcia tych badań.

Praca ta jest jedyną w swoim rodzaju długoterminową obserwacją oceniającą wpływ czynników genetycznych na zmiany adaptacyjne zachodzące w sercach sportowców.

Wyniki opisujące morfologię serca okazały się podobne do wcześniej opisywanych w literaturze potwierdzając kardioprotekcyjny wpływ allelu -9 polimorfizmu +9/-9 genu receptora dla bradykininy na stopień zmian adaptacyjnych w okresie obserwacji. Znaczenie tych wyników wydaje się szczególnie ważne w wyodrębnieniu subpopulacji sportowców, u której przebudowa jest najbardziej zaznaczona i która wymaga częstszych badań okresowych lub wykonania diagnostyki różnicowej. Oznaczenie polimorfizmu +9/-9 genu receptora dla bradykininy byłoby prostym parametrem wyodrębniającym już przed rozpoczęciem kariery zawodniczej populację największego ryzyka.

Piśmiennictwo

1. Pelliccia A, Di Paolo FM, Maron BJ. The athlete's heart: re-modeling, electrocardiogram and preparticipation screening. *Cardiol Rev* 2002;10(2):85-90.
2. Sharma S. Athlete's heart – effect of age, sex, ethnicity and sporting discipline. *Exp Physiol* 2003; 88.5: 665-669.
3. Dzau VJ, Pratt RE. Renin-angiotensin system: biology, physiology and pharmacology. W: Haber E, Morgan H, Katz A, Fozard H. (red). *Handbook of Experimental Cardiology*. New York, NY: Raven Press. 1986: D1631-61.
4. Dzau VJ. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med* 1993;153(8):937-42.
5. Lee YA, Lindpaintner K. Role of the cardiac renin-angiotensin system in hypertensive cardiac hypertrophy. *Eur Heart J* 1993;14 Suppl J:42-8.
6. Dell'Italia LJ, Oparil S. Bradykinin in the heart: friend or foe? *Circulation* 1999;100(23):2305-7.
7. Carretero OA. Kinins in the heart. W: Share L. (red.) *Contemporary Endocrinology: Hormones and the Heart in Health and Disease*. Portland: Humana Press, 1999; 137-58.
8. Heitsch H. The therapeutic potential of bradykinin B2 receptor agonists in the treatment of cardiovascular disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12(5):759-70.
9. Crisan D, Carr J. Angiotensin I-converting enzyme: genotype and disease associations. *J Mol Diagn* 2000;2(3):105-15.
10. Braun A, Kammerer S, Maier E. i wsp. Polymorphisms in the gene for the human B2-bradykinin receptor. New tools in assessing a genetic risk for bradykinin-associated diseases. *Immunopharmacology* 1996;33(1-3):32-5.
11. Shneider OV, Obrezan AG, Makeeva ED. i wsp. Impact of angiotensin-converting enzyme, angiotensinogen, endothelial NO synthase, and bradykinin receptor B2 gene polymorphisms on myocardium in patients with hypertension and in athletes. *Tsitologija* 2004;46(1):69-78.
12. Brull D, Dhamrait S, Myerson S. i wsp. Bradykinin B2BKR receptor polymorphism and left-ventricular growth response. *Lancet* 2001;358(9288):1155-6.
13. Levy D, Garrison RJ, Savage DD. i wsp. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322(22):1561-6.
14. Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res* 1993;73(3):413-23.
15. Itoh H, Mukoyama M, Pratt RE. i wsp. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1993;91(5):2268-74.
16. Cody RJ. Renin system inhibition. Beginning the fourth epoch. *Circulation* 1992;85(1):362-4.
17. Linz W, Wiemer G, Gohlke P. i wsp. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev* 1995;47(1):25-49.
18. Goto M, Liu Y, Yang XM. i wsp. Role of bradykinin in protection of ischemic preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res* 1995;77(3):611-21.
19. Komajda M, Charron P, Tesson F. Genetic aspects of heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999;1(2):121-6.
20. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A. i wsp. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* 1991; 324(5):295-301.
21. Sharma S, Maron BJ, Whyte G. i wsp. Physiologic limits of left ventricular hypertrophy in elite junior athletes: relevance to differential diagnosis of athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(8):1431-6.
22. Maron B, Zipes D. 36th Bethesda Conference: Eligibility Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities. *JACC* 2005;45:1312-1377.

23. Hoogsteen J, Hoogeveen A, Schaffers H. i wsp. Myocardial adaptation in different endurance sports: an echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004;20(1):19-26.
24. Gruchała M, Ciećwierz D, Rynkiewicz A. Znaczenie polimorfizmu genów układu renina-angiotensyna w chorobach układu sercowo-naczyniowego. W: Opolski G, Filipiak KJ. (red.) *Leki hamujące układ renina angiotensyna aldosteron*. Warszawa: Urban & Partner 2000 Wyd 1; 89-104.

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Karol Wrzosek
Katedra i Klinika Kardiologii II WL
Akademia Medyczna w Warszawie
Szpital Bródnowski w Warszawie
ul. Kondratowicza 8
02- 242 Warszawa
tel. (22) 326 56 05, 326 55 58
wrzosekk@poczta.onet.pl