

## ASOCIÁCIA I/D POLYMORFIZMU V GÉNE ACE A BIOLOGICKÝCH ZMIEN U ŽIEN ZO SLOVENSKA TRPIACICH HYPERTENZIOU

Darina Falbová, Veronika Candráková Čerňanová, Daniela Siváková, Radoslav Beňuš

Univerzita Komenského v Bratislave, Prírodovedecká fakulta, Katedra antropológie, Mlynská dolina, Ilkovičova 6, 842 15 Bratislava, Slovensko; e-mail: falbova6@uniba.sk

**Abstract:** *Association of the ACE gene I/D polymorphism and biological changes in women from Slovakia suffering from hypertension.* The aim of this study was to investigate the variability of the ACE gene I/D polymorphism in relation to selected anthropometric and biochemical parameters and body composition parameters in the sample of 39- to 65-years-old Slovak women suffering from hypertension. The studied sample consists of 243 women; 86 premenopausal (mean age  $46 \pm 3.97$ ) and 157 postmenopausal women (mean age  $56 \pm 4.17$ ). ACE I/D polymorphism was detected by PCR-RFLP method. The ACE I/D genotype showed statistically significant association with a low-density lipoprotein (LDL) cholesterol in the whole group of women. In premenopausal women, significant impact of ACE I/D polymorphism was detected for body composition components – body cell mass (BCM), total body water (TBW), intracellular water (ICW), fat free mass (FFM), muscle mass (MM) and biochemical parameters – LDL cholesterol and total cholesterol. The mean values of the above mentioned variables were significantly lower in women carrying the I/I genotype. No significant differences in postmenopausal women were recorded in any observed models.

**Keywords:** I/D polymorphism, adult females, cardiovascular complications, menopause, Central Europe

### Úvod

Podľa kritérií WHO (2015) sa pokladá za najčastejšie kardiovaskulárne ochorenie s vysokou prevalenciou v dospeljej populácii v priemyselne vyspelých krajinách arteriálna hypertenzia, ktorú môžeme definovať ako opakovane zvýšený tlak krvi (TK)  $\geq 140/90$  mm Hg nameraný minimálne pri dvoch rôznych meraniach krvného tlaku. Postihuje približne 20 – 50 % obyvateľstva a spolu s fajčením, diabetom, dyslipidémiou a obezitou je zároveň jedným z najzávažnejších rizikových faktorov cievnych mozgových príhod, ischemickej choroby srdca a ischemickej choroby tepien dolných končatín (Mancia et al. 2013, WHO 2014, WHO 2015, Widimský 2015). Predložená práca sa zaoberá sledovaním inzerčno-delečného polymorfizmu v géne ACE, ktorý je lokalizovaný na dlhom ramienku chromozómu č. 17 v pozícii 17q23.3, pričom približne 17 000 nukleotidov je usporiadaných do 26 exónov a 25 intrónov (Soubrier et al. 1993, Sayed-Tabatabaei et al. 2006). Hladina ACE v plazme je stabilná u každého jednotlivca, ale interindividuálne sa líši, pričom pri genotype D/D majú jedinci hladinu ACE v plazme oproti homozygotom I/I takmer dvojnásobnú. Nárast hladiny ACE v plazme môže potom súvisieť s nárastom krvného tlaku, v dôsledku zvýšenej produkcie angiotenzínu II, a práve preto možno alelu D pokladať za rizikovú (Tiret, Rigat a Visviskis 1992, Crisan a Carr 2000, Sipahi et al. 2006).

### Súbor a metódy

Klinický súbor pozostával z 243 hypertenzných žien pochádzajúcich z rôznych oblastí Slovenska vo vekovom rozpätí od 39 do 65 rokov s priemerným vekom  $53 \pm 6,14$  roka. Na základe menopauzálneho statusu bol súbor žien rozdelený do dvoch skupín podľa kritérií WHO (1999), a to

na ženy v premenopauze (86 žien s priemerným vekom  $46 \pm 3,97$  roka) a na ženy v postmenopauze (157 žien s priemerným vekom  $56 \pm 4,17$  roka). Do výskumu boli zapojené len tie ženy, ktoré spĺňali podmienky výskumu a podpísali informovaný súhlas o vyšetreniach. Antropometrické vyšetrenie pozostávalo z merania telesnej výšky (cm), telesnej hmotnosti (kg), obvodu pása (cm) a obvodu bokov (cm). Pri antropometrických meraniach sme postupovali podľa metodiky Martina a Sallera (1957). Z nameraných parametrov sme vypočítali indexy obezity BMI (Body Mass Index) = telesná hmotnosť (kg)/telesná výška<sup>2</sup> (m), WHR (Waist to Hip Ratio) = obvod pása (cm)/obvod bokov (cm), WHtR (Waist to height ratio) = obvod pása (cm)/telesná výška (cm) a Kónický index (KI) = obvod pása (m)/[0,109 x  $\sqrt{(\text{telesná hmotnosť (kg)}/\text{telesná výška(m)})}$ ]. Telesné zloženie bolo zisťované prostredníctvom BIA analýzy, pomocou ktorej sme zaznamenávali údaje pre hodnoty reaktancie (Xc) a rezistencie (Rz). Na analýzu sme použili prístroj BIA 101 (Akern, S. r. l.) a získané údaje boli následne spracované v programe BODYGRAM pre Windows verzia 1.3, Akern, S. r. l. Vzorky periférnej krvi boli podrobené biochemickej analýze v biochemickom laboratóriu v Bratislave (Alpha medical a.s.) a v laboratóriu pre klinickú biochémiu a hematológiu (NsP) v Dunajskej Strede. Vlastné vyšetrenie a zber údajov sa uskutočnil v spolupráci so všeobecnými lekármi. Genotypizácia sa uskutočnila prostredníctvom PCR-RFLP (polymorfizmus dĺžky restričných fragmentov) metódy. Štatistické spracovanie získaných údajov sa realizovalo v programe SPSS verzia 20.0. Normalita získaných údajov bola testovaná Kolmogorovovým-Smirnovovým testom. Na zistenie Hardyho-Weinbergovej rovnováhy sa použil Chí-kvadrát test. Súvislosť medzi jednotlivými genotypmi a vybranými parametrami s normálnym rozdelením sa zisťovala pomocou ANOVY (Analysis of Variance) a pri parametroch s nie normálnou distribúciou sa použil Kruskal-Wallisov test.

## Výsledky a diskusia

V tab. 1 sú uvedené genotypové a alelové frekvencie inzerčno/delečného polymorfizmu v géne *ACE* v celom súbore, u žien v pre- a postmenopauze. Zistené frekvencie nie sú v Hardy-Weinbergovej rovnováhe v celom súbore ( $\chi^2 = 6,525$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,011$ ), ani v samej skupine žien v premenopauze ( $\chi^2 = 6,614$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,010$ ). No u žien v postmenopauze sú zistené frekvencie v Hardy-Weinbergovej rovnováhe ( $\chi^2 = 1,499$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,221$ ). Alela D sa vyskytovala v 62 % súbore, pričom u žien v premenopauze dosahovala v porovnaní s postmenopauzálnymi ženami (63 %) o niečo nižšie frekvencie (59 %). V rámci relatívne zdravej kaukazoidnej populácie sú pozorované približne vyrovnané frekvencie oboch aliel, a to v štúdiách Gu et al. 1994 (44,0 % D; 56,0 % I), Zee et al. 1998 (56,4 % D; 43,6 % I), Di Pasquale, Cannizzaro a Paterna 2004 (57,0 % D; 43,0 % I); Islam et al. 2006 (59,0 % D; 41,0 % I) a Benčová 2012 (56,0 % D; 44,0 % I). Vyššie frekvencie alely D sa zistili iba v štúdiách: Barley et al. 1994 (70,0 % D; 30,0 % I), v ktorej sledovali afro-americkú populáciu žien, Freitas et al. 2007 (62,0 % D; 38,0 % I), v ktorej sledovali populáciu žien z južnej Ameriky a Zajc-Petranovič et al. 2012 (72,7 % D; 27,3 % I), v ktorej sledovali africkú populáciu žien. Podobne aj v rámci distribúcie genotypov sa v nami sledovanom súbore žien vyskytuje o niečo vyššie percento žien s D/D genotypom (42,0%) v porovnaní s inými kaukazoidnými populáciami, a to v štúdiách Hubáček et al. (2000; 28,8 %), Di Pasquale, Cannizzaro a Paterna (2004; 32,9 %), Schut et al. (2004; 28,0 %), Siváková et al. (2009; 29,8 %) a Toma et al. (2009; 31,3 %).

Tab. 1: Genotypové a alelové frekvencie inzerčno/delečného polymorfizmu v géne *ACE* v sledovanom súbore žien, u žien v pre- a postmenopauze

*Table 1: Genotypes and allele frequencies of ACE I/D polymorphism in the whole group of women, in the pre- and postmenopausal women*

	N	Genotypy <i>ACE</i>			Alelové frekvencie	
		DD	ID	II	D	I
Celý súbor	243	102 (42,0 %)	96 (39,5 %)	45 (18,5 %)	0,62	0,38
		$\chi^2 = 6,525; df = 2; p = 0,011$				
Ženy v premenopauze	86	36 (41,9 %)	30 (34,9 %)	20 (23,2 %)	0,59	0,41
		$\chi^2 = 6,614; df = 2; p = 0,010$				
Ženy v postmenopauze	157	66 (42,0 %)	66 (42,0 %)	25 (16,0 %)	0,63	0,37
		$\chi^2 = 1,499; df = 2; p = 0,221$				

N – počet jedincov,  $\chi^2$  – chí-kvadrát test, df – stupeň voľnosti, p – hodnota významnosti

N – number of individuals,  $\chi^2$  – chi-square test, df – degree of freedom, p – value of significance

Vzťah jednotlivých genotypov I/D polymorfizmu v géne *ACE* s vybranými antropometrickými parametrami, indexami obezity, parametrami telesného zloženia a biochemickými parametrami v celom súbore, u žien v pre- a v postmenopauze sa uvádza v tab. 2, 3 a 4. Aditívny model zahŕňa všetky tri genotypy polymorfizmu (I/I, I/D, D/D), v dominantnom modeli sú zlúčené genotypy zahrňujúce alelu D (I/D, DD) a porovnávané s homozygotom (I/I), kým v recesívnom modeli sa porovnáva homozygotný genotyp D/D s genotypmi zahrňujúcimi alelu I (I/D a I/I). Vzťah medzi jednotlivými genotypmi a antropometrickými parametrami, ako aj hladinami systolického a diastolického krvného tlaku v celom súbore žien (tab. 2) sa nepreukázal ani v jednom zo sledovaných modelov. Bhavani et al. (2004) sa taktiež vo svojej štúdií zaoberali vzťahom medzi *ACE* I/D polymorfizmom a hypertenziou, pričom zistili, že DD genotyp je silne asociovaný s hypertenziou a prítomnosť alely D v genotype zvyšuje náchylnosť k hypertenzii. Podobne aj v mnohých iných štúdiách v rôznych populáciách sa pozorovala pozitívna asociácia *ACE* I/D polymorfizmu s hypertenziou, pričom prítomnosť delečnej alely D sa spája s vyššími hodnotami krvného tlaku v porovnaní s inzerčnou alelou I (Sipahi et al. 2006, Jiang et al. 2009, Ned et al. 2012, Cosenso-Martin et al. 2015). Na druhej strane existuje aj mnoho štúdií, v ktorých – podobne ako aj v našej štúdií – nezaznamenali vplyv pri vzniku hypertenzie (Dazida et al. 2001, Harrap et al. 2003, Mondry et al. 2005, Randhawa et al. 2006, Freitas et al. 2007, Tascilar et al. 2009). Niektorí autori vysvetľujú tento nesúlad s genetickou a environmentálnou heterogenitou medzi rôznymi etnickými skupinami (Higaki et al. 2000, Bautista et al. 2004, Jiménez et al. 2007, Zhang et al. 2007) a poukazujú na fakt, že medzi *ACE* I/D polymorfizmom je interakcia aj s inými genetickými faktormi, ktoré prispievajú k expresii hypertenzie (Nawaz a Hasnain 2008). V celom súbore žien sa zistil štatisticky významný vzťah medzi *ACE* I/D genotypmi a hodnotami LDL cholesterolu pri aditívnom ( $p = 0,039$ ) a dominantnom modeli ( $p = 0,039$ ), pričom vyššie hodnoty sa spájajú s prítomnosťou D alely. Podobne aj v štúdií Fabris et al. (2009) boli zaznamenané štatisticky významne vyššie hladiny LDL cholesterolu a triglyceridov u probandov nesúcich genotyp D/D.

U žien v premenopauze (tab. 3) sa našiel štatisticky významný vzťah medzi genotypmi a parametrami zloženia tela. Zaznamenaný bol štatisticky významný rozdiel v hodnotách bunkovej hmoty (BCM; kg) pri aditívnom ( $p = 0,022$ ) a dominantnom modeli ( $p = 0,006$ ), v hodnotách celkovej telesnej vody (TBW; l) pri dominantnom modeli ( $p = 0,021$ ), v hodnotách intracelulárnej vody (ICW; l) pri aditívnom ( $p = 0,031$ ) a dominantnom modeli ( $p = 0,010$ ), beztukovej hmoty

(FFM; kg) pri aditívnom ( $p = 0,046$ ) a dominantnom modeli ( $p = 0,015$ ), svalovej hmoty (MM; kg) pri aditívnom ( $p = 0,021$ ) a dominantnom modeli ( $p = 0,005$ ), v hladinách bazálneho metabolizmu (BMR) pri aditívnom ( $p = 0,019$ ) a dominantnom modeli ( $p = 0,006$ ). Štatisticky významne vyššie hodnoty boli preukázané pri genotypoch s alelou D v porovnaní s genotypom I/I.

Okrem toho sa u žien v premenopauze zistil štatisticky významný vzťah medzi ACE I/D genotypmi a hodnotami celkového cholesterolu ( $p = 0,021$ ), ako aj hodnotami LDL cholesterolu ( $p = 0,034$ ), ktorých hodnoty boli mierne zvýšené v porovnaní s referenčnou hodnotou, tieto vyššie hodnoty sa spájajú s prítomnosťou D alely.

U žien v postmenopauze (tab. 4) sa nezistil štatisticky významný vzťah medzi ACE I/D genotypmi a hodnotami antropometrických parametrov, parametrov zloženia tela a hodnotami biochemických parametrov v žiadnom nami testovanom modeli.

## Záver

V rámci vyhodnotenia variability sledovaného I/D polymorfizmu v géne ACE neboli nami zistené frekvencie aliel v Hardy-Weinbergovej rovnováhe. Analýzou vplyvu jednotlivých genotypov I/D polymorfizmu v géne ACE sa nám nepodarilo potvrdiť vzťah alely D s vyššími hodnotami krvného tlaku. V celom súbore žien sa zistil štatisticky významný vzťah medzi ACE I/D genotypmi a hodnotami LDL cholesterolu, pričom vyššie hodnoty sa spájajú práve s prítomnosťou D alely. Okrem toho sa našiel štatisticky významný vzťah medzi ACE I/D genotypmi u žien v premenopauze a hodnotami celkového cholesterolu a hodnotami LDL cholesterolu, ktorých hodnoty sú mierne zvýšené v porovnaní s referenčnou hodnotou; tieto vyššie hodnoty sa spájajú s prítomnosťou D alely.

## Literatúra

BARLEY, J., BLACKWOOD, A., CARTER, N. D., CREWS, D. E., CRUICKSHANK, J. K., JEFFERY, S., OGUNLESI, A. O., SAGNELLA, G. A., 1994: Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism: association with ethnic origin. *J. Hypertens.*, 12(8):955-957.

BAUTISTA, L. E., ARDILA, M. E., GAMARRA, G., VARGAS, C. I., ARENAS, I. A., 2004: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of myocardial infarction in Colombia. *Med. Sci. Monit.*, 10(8):473-479.

BENČOVÁ, D., 2012: Genetické polymorfizmy asociované s kardiovaskulárnymi ochoreniami u 40- – 60-ročných slovenských žien. -102 s., ms. (Dizertačná práca; depon. in: Katedra antropológie, Prírodovedeckej fakulty, Univerzity Komenského, Bratislava).

BHAVANI, B. A., PADMA, T., SASTRY, B. K. S., REDDY, N. K., 2004: Gender Specific Association of Insertion/Deletion Polymorphism of the Human Angiotensin Converting Enzyme Gene with Essential Hypertension. *Int. J. Hum. Genet.*, 4(3):207-213.

COSENSO-MARTIN, L. N., VAZ-DE-MELO, R. O., PEREIRA, L. R., CESARINO, C. B., YUGAR-TOLEDO, J. C., CIPULLO, J. P., DE SOUZA PINHEL, M. A., SOUZA, D. R., VILELA-MARTIN, J. F., 2015: Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24-h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross-sectional study. *Eur. J. Med. Res.*, 20(1):74. Online. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4559372/>. 9. 9. 2018.

DAZIDA, G., SOBSTYL, J., PUZNIAK, A., GOLON, P., MOSIEWICZ, J., HANZLIK, J., 2001. Polymorphisms of Angiotensin-Converting Enzyme and Angiotensin II Receptor Type 1 Gene in Essential Hypertension in Polish Population. *Med. Sci. Monit.*, 7:1236-1241.

DI PASQUALE, P., CANNIZZARO, S., PATERNA, S., 2004: Does angiotensin-converting enzyme gene polymorphism affect blood pressure? Findings after 6 years of follow-up in healthy subjects. *Eur. J. Heart. Fail.*, 6(1):11-16.

FABRIS, C., SMIRNE, C., FANGAZIO, S., TONIUTTO, P., BURLONE, M., MINISINI, R., BITETTO, D., FALLETI, E., CERUTTI, A., PIRISI, M., 2009: Influence of angiotensin-converting

enzyme I/D gene polymorphism on clinical and histological correlates of chronic hepatitis C. *Hepatol. Res.*, 39(8):795-804.

FREITAS, S. R., CABELLO, P. H., MOURA-NETO, R. S., DOLINSKY, L. C., LIMA, A. B., BARROS, M., BITTENCOURT, I., CORDOVIL, I. L., 2007: Analysis of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms in resistant hypertension. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 40(3):309-316.

GU, X. X., SPAEPEN, M., GUO, C., FAGARD, R., AMERY, A., LIJNEN, P., CASSIMAN, J. J., 1994: Lack of association between the I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and essential hypertension in a Belgian population. *J. Hum. Hypertens.*, 8(9):683-685.

HARRAP, S. B., TZOURIO, C., CAMBIEN, F., POIRIER, O., RAOUX, S., CHALMERS, J., CHAPMAN, N., COLMAN, S., LEGUENNEC, S., MACMAHON, S., NEAL, B., OHKUBO, T., WOODWARD, M., 2003: The ACE gene I/D polymorphism is not associated with the blood pressure and cardiovascular benefits of ACE inhibition. *Hypertension*, 42(3):297-303.

HIGAKI, J., BABA, S., KATSUYA, T., SATO, N., ISHIKAWA, K., MANNAMI, T., OGATA, J., OGIHARA, T., 2000: Deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men: the Suita study. *Circulation*, 101(17):2060-2065.

HUBÁČEK, J. A., PITHA, J., PODRAPSKÁ, I., SOCHMAN, J., ADÁMKOVÁ, V., LÁNSKÁ, V., POLEDNE, R., 2000: Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene in myocardial infarction survivors. *Med. Sci. Monit.*, 6(3):503-506.

JIANG, X., SHENG, H., LI, J., XUN, P., CHENG, Y., HUANG, J., XIAO, H., ZHAN, Y., 2009: Association between renin-angiotensin system gene polymorphism and essential hypertension: a community-based study. *J. Hum. Hypertens.*, 23(3):176-181.

JIMÉNEZ, P. M., CONDE, C., CASANEGRA, A., ROMERO, C., TABARES, A. H., ORÍAS, M., 2007: Association of ACE genotype and predominantly diastolic hypertension: a preliminary study. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 8(1):42-44.

MARTIN, R., SALLER, K., 1957: Lehrbuch der Anthropologie in systematischer Darstellung mit besonderer Berücksichtigung der anthropologischen Methoden. Band I. Stuttgart, Gustav Fischer Verlag, 348 s.

MANCIA, G., FAGARD, R., NARKIEWICZ, K., REDO, J., ZANCHETTI, A., BÖHM, M., CHRISTIAENS, T., CIFKOVA, R., DE BACKER, G., DOMINCZAK, A., GALDERISI, M., DIEDERICK, E. G., JAARSMA, T., KIRCHHOF, P., KJELDSSEN, S. E., LAURENT, S., MANOLIS, A. J., NILSSON, P. M., RUILOPE, L. M., SCHMIEDER, R. E., SIRNES, P. A., SLEIGHT, P., VIIGIMAA, M., WAEBER, B., ZANNAD, F., 2013: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.*, 31:1281-1357.

MONDRY, A., LOH, M., LIU, P., ZHU, A. L., NAGEL, M., 2005: Polymorphism of Insertion/Deletion ACE and M235T AGT Genes in Hypertension: Surprising New Findings and Meta-Analysis of Data. *BMC Nephrol.*, 6:1. Online. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC546009/>. 9.9.2018.

NAWAZ, S. K., HASNAIN, S., 2008: Pleiotropic effects of ACE polymorphism. *Biochem. Medica*, 19(1):36-49.

NED, R. M., YESUPRIYA, A., IMPERATORE, G., SMELSER, D. T., MOONESINGHE, R., CHANG, M. H., DOWLING, N. F., 2012: The ACE I/D polymorphism in US adults: limited evidence of association with hypertension-related traits and sex-specific effects by race/ethnicity. *Am. J. Hypertens.*, 25(2):209-215.

RANDHAWA, N. K., KUMAR, A., MATHAROO, K., BHANWER, A. J. S., 2006: Association Study of Angiotensin-Converting Enzyme Ins/Del Polymorphism with Hypertension in Punjabi Population. *Int. J. Hum. Genet.*, 6(4):317-321.

SCHUT, A. F. C., BLEUMINK, G. S., STRICKER, B. H. CH., HOFMAN, A., WITTEMAN, C. M., POLS, H. A. P., DECKERS, J. W., DEINUM, J., VAN DUIJN, C. M., 2004: Angiotensin

converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the risk of heart failure in hypertensive subjects. *Eur. Heart J.*, 25:2143-2148.

SIPAHI, T., BUDAK, M., SEN, S., AY, A., SENER, S., 2006: Association between ACE gene insertion (I)/deletion (D) polymorphism and primary hypertension in turkish patients of trakya region. *Biotechnol. Biotec. Eq.*, 20(2): 104-108.

SIVÁKOVÁ, D., LAJDOVÁ, A., BAŠISTOVÁ, Z., CVIČELOVÁ, M., BLAŽÍČEK, P., 2009: ACE Insertion/Deletion Polymorphism and Its Relationships to the Components of Metabolic Syndrome in Elderly Slovaks. *Anthropol. Anz.*, 67(1):1-11.

TASCILAR, N., DURSUN, A., ANKARALI, H., MUNGAN, G., EKEM, S., BARIS, S., 2009: Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism has no effect on the risk of atherosclerotic stroke or hypertension. *J. Neurol. Sci.*, 285: 137-141.

TOMA, M., CIMPONERIU, D., APOSTOL, P., STAVARACHI, M., COJOCARU, M., BELUSICĂ, L., CRĂCIUN, A. M., RADU, I., GAVRILĂ, L., 2009: Lack of association between ACE ID polymorphism and colorectal cancer in Romanian patients. *Chirurgia (Bucur.)*, 104(5):553-556.

WIDIMSKÝ, J., 2015: Arteriální hypertenze. In: Češka, R., Štulc, T., Tesař, V., Lukáš, M. (ed.): Interna. 2. aktualizované vydání. Praha, Triton, 870 s.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999: Research on the Menopause in the 1990s. Geneva, Switzerland: World Health Organization; Technical Report 866.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014: Global status report on noncommunicable diseases 2014. Switzerland, WHO Press, 280s. ISBN 978 92 4 156485 4.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015: Q&As on hypertension. Online. Available: <http://www.who.int/features/qa/82/en/>. 25. 9. 2017.

ZAJC-PETRANOVIČ, M., ŠKARIĆ-JURIĆ, T., NARANČIĆ, N. S., TOMAS, Ž., KRAJAČIĆ, P., MILIČIĆ, J., BARBALIĆ, M., TOMEK-ROKSANDIĆ, S., 2012: Angiotensin-converting enzyme deletion allele is beneficial for the longevity of Europeans. *Age*, 34(3):583-595.

ZEE, R. Y., RAO, V. S., PASTER, R. Z., SWEET, C. S., LINDPAINTNER, K., 1998: Three candidate genes and angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough: a pharmacogenetic analysis. *Hypertension*, 31(4):925-928.

ZHANG, Y. L., ZHOU, S. X., LEI, J., ZHANG, J. M., 2007: Association of angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism with ACE and PAI-1 levels in Guangdong Chinese Han patients with essential hypertension. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 27(11):1681-1684.

Tab. 2: Antropometrické parametre, indexy obezity, parametre telesného zloženia a biochemické parametre vo vzťahu ku genotypom ACE I/D polymorfizmu v celom súbore žien

Table 2: Anthropometric parameters, indexes of obesity, body composition parameters, and biochemical parameters with respect to the genotypes of the ACE I/D polymorphism in the whole group of women

Celý súbor	Genotypy ACE									AM	DM	RM
	DD			ID			II					
	N	priemer	SD	N	priemer	SD	N	priemer	SD			
<i>Antropometrické parametre a indexy obezity</i>												
TH (kg)	102	79,27	16,14	96	80,11	15,80	45	78,51	17,53	0,853	0,664	0,877
OP(cm)	102	92,71	13,57	96	94,15	14,89	45	92,03	15,67	0,665	0,564	0,687
OB (cm)	102	108,71	11,69	96	108,96	11,35	45	107,56	13,29	0,802	0,516	0,895
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	102	29,57	6,11	96	29,89	6,08	45	29,16	6,28	0,707	0,435	0,956
WHR	102	0,85	0,07	96	0,86	0,08	45	0,85	0,07	0,594	0,712	0,471
WHtR	102	0,57	0,09	96	0,58	0,09	45	0,56	0,09	0,589	0,467	0,710
Kónický index	102	1,22	0,10	96	1,23	0,10	45	1,22	0,11	0,714	0,639	0,670
SBP (mmHg)	102	136,27	16,70	96	134,61	14,26	45	131,93	15,55	0,203	0,254	0,085
DBP (mmHg)	102	82,66	8,81	96	83,13	8,10	45	82,89	16,57	0,612	0,336	0,859
<i>Parametre zloženia tela</i>												
BCM (kg)	102	22,00	3,51	96	22,03	3,03	45	21,11	2,27	0,253	0,098	0,449
TBW (l)	102	39,68	36,44	96	36,50	4,56	45	35,75	4,95	0,532	0,261	0,641
ECW (l)	102	16,45	2,77	96	16,73	2,88	45	16,54	3,04	0,788	0,921	0,559
ICW (l)	102	19,69	2,50	96	19,77	2,24	45	19,21	2,17	0,394	0,179	0,744
FM (kg)	102	33,50	12,56	96	34,02	12,45	45	33,28	13,61	0,936	0,822	0,865
FFM (kg)	102	45,77	5,23	96	46,07	4,94	45	45,23	5,13	0,661	0,417	0,962
MM (kg)	102	27,47	4,23	96	27,55	3,68	45	31,85	36,28	0,376	0,162	0,528
BMR (kcal)	102	1420,61	117,06	96	1432,12	125,80	45	1396,66	102,78	0,254	0,131	0,990
<i>Biochemické parametre</i>												
Glukóza (mmol/l)	81	5,38	1,57	80	5,43	1,87	38	5,93	2,28	0,720	0,418	0,715
Celkový cholesterol (mmol/l)	81	5,36	0,95	80	5,58	1,03	38	5,25	1,08	0,189	0,222	0,455
Triglyceridy (mmol/l)	81	1,69	1,50	80	1,44	0,70	38	1,74	1,05	0,485	0,345	0,762
HDL (mmol/l)	77	1,41	0,39	74	1,48	0,41	35	1,42	0,36	0,476	0,795	0,325
LDL (mmol/l)	77	3,33	1,04	74	3,57	0,97	35	3,07	0,83	<b>0,039</b>	<b>0,039</b>	0,607

N – počet jedincov, SD – smerodajná odchýlka, TH – telesná hmotnosť, OP – obvod pása, OB – obvod bokov, BMI – body mass index, WHR – waist to hip ratio, WHtR – waist to high ratio, SBP – systolický krvný tlak, DBP – diastolický krvný tlak, BCM – bunková hmota, TBW – celková telesná voda, ECW – extracelulárna voda, ICW – intracelulárna voda, FM – tuková hmota, FFM – beztuková hmota, MM – svalová hmota, BMR – hladina bazálneho metabolizmu, AM – aditívny model (I/I, I/D, D/D), DM – dominantný model (I/D + D/D vs. II), RM – recesívny model (I/I + I/D vs. D/D), AM, DM, RM – p-hodnota významnosti ( $p \leq 0,05$ )

N – number of individuals, SD – standard deviation, TH – body weight, OP – waist circumference, OB – hips circumference, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, BCM – body cell mass, TBW – total body water, ECW – extracellular water, ICW – intracellular water, FM – fat mass, FFM – fat free mass, MM – muscle mass, BMR – basal metabolic rate, AM – additive model (I/I, I/D, D/D), DM – dominant model (I/D + D/D vs. II), RM – recessive model (I/I + I/D vs. D/D), AM, DM, RM – p-value of significance ( $p \leq 0,05$ )

Tab. 3: Antropometrické parametre, indexy obezity, parametre telesného zloženia a biochemické parametre vo vzťahu ku genotypom ACE I/D polymorfizmu u žien v premenopauze

Table 3: Anthropometric parameters, indexes of obesity, body composition parameters, and biochemical parameters with respect to the genotypes of the ACE I/D polymorphism in premenopausal women

Ženy v premenopauze	Genotypy ACE									AM	DM	RM
	DD			ID			II					
	N	priemer	SD	N	priemer	SD	N	priemer	SD			
<i>Antropometrické parametre a indexy</i>												
TH (kg)	36	81,16	18,15	30	81,42	17,46	20	74,18	11,25	0,249	0,095	0,472
OP(cm)	36	90,31	15,27	30	93,68	17,12	20	87,33	14,66	0,373	0,265	0,811
OB (cm)	36	109,39	12,89	30	107,97	9,86	20	103,33	11,25	0,168	0,068	0,199
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	36	29,56	7,02	30	29,40	6,35	20	27,50	5,03	0,547	0,275	0,690
WHR	36	0,82	0,07	30	0,86	0,10	20	0,84	0,08	0,150	0,963	0,089
WHtR	36	0,55	0,10	30	0,57	0,11	20	0,53	0,10	0,495	0,371	0,785
Kónický index	36	1,18	0,10	30	1,22	0,12	20	1,19	0,13	0,318	0,605	0,311
SBP (mmHg)	36	134,53	16,10	30	133,77	14,22	20	132,10	14,32	0,771	0,617	0,488
DBP (mmHg)	36	84,19	9,24	30	84,13	9,30	20	84,15	8,51	0,962	0,983	0,813
<i>Parametre zloženia tela</i>												
BCM (kg)	36	22,24	2,70	30	22,60	2,46	20	20,78	1,79	<b>0,022</b>	<b>0,006</b>	0,308
TBW (l)	36	47,27	60,85	30	37,77	5,42	20	34,56	2,84	0,070	<b>0,021</b>	0,336
ECW (l)	36	16,94	3,32	30	17,16	3,53	20	15,61	1,52	0,189	0,071	0,564
ICW (l)	36	20,31	2,46	30	20,60	2,23	20	18,95	1,62	<b>0,031</b>	<b>0,010</b>	0,469
FM (kg)	36	34,14	14,18	30	33,73	12,77	20	29,94	10,08	0,472	0,222	0,496
FFM (kg)	36	47,03	5,13	30	47,69	5,50	20	44,24	3,16	<b>0,046</b>	<b>0,015</b>	0,518
MM (kg)	36	27,83	3,36	30	28,25	3,20	20	25,95	2,17	<b>0,021</b>	<b>0,005</b>	0,259
BMR (kcal)	36	1461,69	130,64	30	1483,83	114,80	20	1388,78	88,46	<b>0,019</b>	<b>0,006</b>	0,551
<i>Biochemické parametre</i>												
Glukóza (mmol/l)	25	5,10	0,79	25	5,09	0,73	15	5,09	0,72	0,992	1,000	0,909
Celkový cholesterol (mmol/l)	25	5,48	0,82	25	5,64	0,94	15	4,96	0,82	0,058	<b>0,021</b>	0,692
Triglyceridy (mmol/l)	25	1,61	1,15	25	1,57	0,87	15	1,64	0,82	0,844	0,714	0,571
HDL (mmol/l)	22	1,47	0,41	25	1,50	0,42	13	1,43	0,37	0,888	0,659	0,987
LDL (mmol/l)	22	3,31	0,85	25	3,45	0,84	13	2,84	0,69	0,090	<b>0,034</b>	0,763

N – počet jedincov, SD – smerodajná odchýlka, TH – telesná hmotnosť, OP – obvod pásu, OB – obvod bokov, BMI – body mass index, WHR – waist to hip ratio, WHtR – waist to high ratio, SBP – systolický krvný tlak, DBP – diastolický krvný tlak, BCM – bunková hmota, TBW – celková telesná voda, ECW – extracelulárna voda, ICW – intracelulárna voda, FM – tuková hmota, FFM – beztuková hmota, MM – svalová hmota, BMR – hladina bazálneho metabolizmu, AM – aditívny model (I/I, I/D, D/D), DM – dominantný model (I/D + D/D vs. II), RM – recesívny model (I/I + I/D vs. D/D), AM, DM, RM – p-hodnota významnosti ( $p \leq 0,05$ )

N – number of individuals, SD – standard deviation, TH – body weight, OP – waist circumference, OB – hips circumference, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, BCM – body cell mass, TBW – total body water, ECW – extracellular water, ICW – intracellular water, FM – fat mass, FFM – fat free mass, MM – muscle mass, BMR – basal metabolic rate, AM – additive model (I/I, I/D, D/D), DM – dominant model (I/D + D/D vs. II), RM – recessive model (I/I + I/D vs. D/D), AM, DM, RM – p-value of significance ( $p \leq 0,05$ )



Tab.4: Antropometrické parametre, indexy obezity, parametre telesného zloženia a biochemické parametre vo vzťahu ku genotypom ACE I/D polymorfizmu u žien v postmenopauze

Table 4: Anthropometric parameters, indexes of obesity, body composition parameters, and biochemical parameters with respect to the genotypes of the ACE I/D polymorphism in postmenopausal women

Ženy v postmenopauze	Genotypy ACE									AM	DM	RM
	DD			ID			II					
	N	priemer	SD	N	priemer	SD	N	priemer	SD			
<b>Antropometrické parametre a indexy</b>												
TH (kg)	66	78,24	14,98	66	79,51	15,09	25	81,97	20,86	0,611	0,377	0,454
OP(cm)	66	94,02	12,47	66	94,36	13,89	25	95,79	15,71	0,857	0,591	0,741
OB (cm)	66	108,35	11,06	66	109,41	12,01	25	110,95	14,03	0,642	0,427	0,443
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	66	29,58	5,60	66	30,11	6,00	25	30,48	6,95	0,954	0,849	0,767
WHR	66	0,87	0,07	66	0,86	0,08	25	0,86	0,07	0,893	0,845	0,635
WHtR	66	0,58	0,08	66	0,58	0,09	25	0,59	0,09	0,958	0,828	0,791
Kónický index	66	1,24	0,09	66	1,24	0,10	25	1,24	0,10	0,870	0,796	0,740
SBP (mmHg)	66	137,23	17,07	66	135,00	14,38	25	131,80	16,76	0,247	0,307	0,108
DBP (mmHg)	66	81,82	8,53	66	82,67	7,52	25	81,88	21,06	0,233	0,110	0,974
<b>Parametre zloženia tela</b>												
BCM (kg)	66	21,87	3,90	66	21,77	3,24	25	21,37	2,60	0,973	0,853	0,842
TBW (l)	66	35,54	4,46	66	35,92	4,03	25	36,70	6,03	0,893	0,635	0,880
ECW (l)	66	16,18	2,41	66	16,53	2,54	25	17,28	3,71	0,226	0,118	0,209
ICW (l)	66	19,35	2,47	66	19,39	2,16	25	19,42	2,53	0,993	0,933	0,909
FM (kg)	66	33,16	11,69	66	34,15	12,40	25	35,95	15,56	0,640	0,405	0,467
FFM (kg)	66	45,08	5,19	66	45,33	4,51	25	46,02	6,24	0,736	0,463	0,596
MM (kg)	66	27,27	4,65	66	27,23	3,85	25	36,57	48,55	0,986	0,874	0,993
BMR (kcal)	66	1398,21	103,24	66	1408,62	124,31	25	1402,97	114,36	0,872	0,986	0,631
<b>Biochemické parametre</b>												
Glukóza (mmol/l)	56	5,51	1,81	55	5,59	2,19	23	6,48	2,76	0,336	0,140	0,531
Celkový cholesterol (mmol/l)	56	5,31	1,01	55	5,55	1,08	23	5,43	1,20	0,502	0,990	0,276
Triglyceridy (mmol/l)	56	1,73	1,64	55	1,37	0,61	23	1,80	1,19	0,311	0,376	0,419
HDL (mmol/l)	55	1,38	0,39	49	1,47	0,40	22	1,42	0,36	0,462	0,971	0,262
LDL (mmol/l)	55	3,34	1,11	49	3,63	1,03	22	3,21	0,88	0,206	0,271	0,409

N – počet jedincov, SD – smerodajná odchýlka, TH – telesná hmotnosť, OP – obvod pása, OB – obvod bokov, BMI – body mass index, WHR – waist to hip ratio, WHtR – waist to high ratio, SBP – systolický krvný tlak, DBP – diastolický krvný tlak, BCM – bunková hmota, TBW – celková telesná voda, ECW – extracelulárna voda, ICW – intracelulárna voda, FM – tuková hmota, FFM – beztuková hmota, MM – svalová hmota, BMR – hladina bazálneho metabolizmu, AM – aditívny model (I/I, I/D, D/D), DM – dominantný model (I/D + D/D vs. II), RM – recesívny model (I/I + I/D vs. D/D), AM, DM, RM – p-hodnota významnosti ( $p \leq 0,05$ )

N – number of individuals, SD – standard deviation, TH – body weight, OP – waist circumference, OB – hips circumference, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, BCM – body cell mass, TBW – total body water, ECW – extracellular water, ICW – intracellular water, FM – fat mass, FFM – fat free mass, MM – muscle mass, BMR – basal metabolic rate, AM – additive model (I/I, I/D, D/D), DM – dominant model (I/D + D/D vs. II), RM – recessive model (I/I + I/D vs. D/D), AM, DM, RM – p-value of significance ( $p \leq 0,05$ )