

IZABELA KOWALIK

PRÓBA ILOŚCIOWEJ OCENY WPLYWU CZYNNIKÓW GENETYCZNYCH I ŚRODOWISKOWYCH NA ZRÓŻNICOWANIE CIŚNIENIA TĘTNICZEGO KRWI

WSTĘP

Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci obserwuje się ciągły wzrost częstości schorzeń układu krążenia. Właśnie ta grupa chorób wysunęła się obecnie na czołowe miejsce wśród przyczyn zgonów. Jednym z mierników stanu układu krążenia jest ciśnienie tętnicze krwi. Obserwuje się wyraźną tendencję wzrostu tego ciśnienia z pokolenia na pokolenie. Zrozumiałe jest zatem zainteresowanie tym tematem nie tylko lekarzy, ale również i biologów. Z biologicznego punktu widzenia interesujący jest przede wszystkim udział genów i czynników środowiska w kształtowaniu się tej cechy. Mimo wielu badań nie rozstrzygnięto jednoznacznie tego zagadnienia.

Rodzinne występowanie schorzeń układu krążenia dostrzeżono już przed około dwustu laty. Udział czynników genetycznych w obserwowanej zmienności ciśnienia tętniczego krwi uznawany jest obecnie za bezsporny. Kontrowersyjny pozostaje jednak problem ilościowego podziału tej zmienności na części warunkowane czynnikami genetycznymi i środowiskowymi.

Badania ciśnienia tętniczego krwi prowadzone są dwoma sposobami analizy podobieństw wewnątrzrodzinnych i oceny wpływu czynników ekologicznych (zgodnie ze wskazaniami Neela [Wolański, 1969]).

Ciśnienie tętnicze krwi charakteryzuje się naturalną zmiennością fizjologiczną. Wśród czynników uczestniczących w homeostatycznej regulacji ciśnienia i przepływu krwi wyróżnia się trzy zasadnicze grupy wzajemnie sprzężonych elementów: ogólne właściwości układu krążenia (sprężystość tętnic, promień naczyń, reaktywność ich mięśniówki, objętość minutowa serca, lepkość i objętość krwi), grupę czynników metabolicznych oraz wpływy nerwowe.

Ciśnienie krwi jest wielkością w zasadzie rosnącą wraz z wiekiem osobnika. Jednakże między różnymi populacjami występują różnice w średnim tempie tego przyrostu. Uważa się niekiedy [Ward i in. 1979], że populację można scharakteryzować podając rozkład ciśnienia z wiekiem. Większe tempo przyrostu obserwuje się w populacjach, w których istnieje silniejsze oddziaływanie czynników cywilizacyjnych (industrializacja, urbanizacja), podczas gdy w populacjach społeczności

określanych jako prymitywne (przykład szczepu Maaban [Wolański i in. 1969]) zmienność z wiekiem nie występuje wcale.

Zależności ciśnienia krwi od różnych cech ulegają zmianie w procesie ontogenezy. U osobników młodocianych przyrost ciśnienia krwi wynika z szeroko pojmowanych procesów wzrastania, przy czym decydujący zdaje się być, niezależny od stopnia otyłości, przyrost wysokości ciała [Krieger i in. 1980], natomiast u dorosłych obserwuje się dominujący wpływ przyrostu ciężaru ciała [Ward i in. 1979]. Wielu badaczy wskazuje na związek wskaźnika wagowo-wzrostowego z ciśnieniem krwi. Masa ciała odgrywa znaczną rolę w kształtowaniu właściwego dla osobnika ciśnienia krwi. Z tego powodu postuluje się, aby przy rozpatrywaniu genetycznego uwarunkowania ciśnienia tętniczego uwzględniać także genetyczne uwarunkowania ciężaru i wysokości ciała. Wyrażana jest też opinia, że ciśnienie krwi jest w pewnym stopniu pochodną masy ciała i być może w ten właśnie sposób jest ono pośrednio zdeterminowane genetycznie [Wolański 1971].

Badania podobieństw ciśnienia krwi osób spokrewnionych także nie prowadzą do jednoznacznych rezultatów. Niejasne jest, do jakiego stopnia podobieństwa wewnątrzrodzinne wynikają ze wspólnych dla rodziny oddziaływań czynników środowiskowych, a w jakim z podobieństw genetycznych. Wyższe od oczekiwanych (czyli zerowych) podobieństwa między małżonkami skłaniają niektórych badaczy do postulowania konieczności uwzględniania dodatkowych czynników wynikających z działania stresu, bieżącego stanu zdrowia, diety, etc. [Krieger i in. 1980]. Często zwraca się uwagę na zmiany podobieństw wewnątrzrodziny z wiekiem potomstwa [Ward i in. 1979, 1980a; Krieger i in. 1980; Wolański 1971]. Obszerniejsze badania zmienności ciśnienia wskazują jednak, iż stopień jej determinacji genetycznej i społeczno-kulturowej jest taki sam u rodziców i u potomstwa, przy czym odziedziczalność genetyczna jest silniejsza [Ward i in. 1979, 1980a]. Większość autorów przyjmuje, że efekty matczyne, jeśli w ogóle występują, są co najwyżej słabe [Krieger i in. 1980], wskazuje się natomiast niekiedy na możliwość udziału genów chromosomów płciowych *X* w determinacji ciśnienia krwi [Wolański 1971]. Sugeruje się także odrębność genetycznych uwarunkowań ciśnienia skurczowego i rozkurczowego [Wolański 1969].

Niniejsza praca ma na celu oszacowanie wkładu czynników genetycznych i środowiskowych w obserwowaną zmienność wewnątrzgrupową ciśnienia tętniczego krwi.

MATERIAŁ I METODY

Przedmiotem badań były wyniki pomiarów ciśnienia tętniczego krwi uzyskane w latach 1980 - 1981 na terenach wsi polskich. Ciśnienie to zmierzono w 39 rodzinach kompletnych i 35 niekompletnych, we wsiach Strzebielino, Łęczycze i Świetlino (Kaszuby) oraz 61 rodzinach kompletnych i 21 niekompletnych we wsiach Dziekanowice, Sławno i Lubiąż (Wielkopolska). W sumie pomiarami objęto 100 rodzin kompletnych i 56 niekompletnych. Rodziny kompletne składały się z obojga rodzi-

ców i potomstwa, natomiast pozostałe, w których z różnych powodów nie zmierzono ciśnienia u wszystkich członków rodziny, potraktowano jako niekompletne. Ogółem dokonano pomiarów ciśnienia tętniczego krwi u 545 osób, w tym 299 płci żeńskiej (od 3 do 86 roku życia) i 247 osób płci męskiej (od 3 do 87 roku życia). Badany materiał pochodził z rodzin o podobnym standardzie życia.

U mieszkańców Lubinia przeprowadzono dwu- lub trzykrotne pomiary ciśnienia w odstępach kilkudniowych dla oceny powtarzalności i rzetelności.

Pomiarów ciśnienia dokonywano w godzinach od 8⁰⁰ do 20⁰⁰ zawsze w domach badanych, w pozycji siedzącej, po krótkim odpoczynku. Zastosowano metodę pośredniego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi Riva-Rocci i metodę osłuchową Korotkowa [K. Meyer-Waarden 1980]. Większości pomiarów dokonywała jedna osoba (80%) używając manometru sprężynowego o dokładności odczytu 5 mmHg i standardowego mankietu gumowego dla dorosłych.

Podstawowe statystyki

Wstępna charakterystyka danych obejmuje podanie miar położenia i rozproszenia. Obliczeń średniej arytmetycznej (\bar{x}), odchylenia standardowego (s) i współczynnika zmienności (CV) dokonano zgodnie z powszechnie znanymi formułami [Blaalock 1975]. Z uwagi na zmiany ciśnienia z wiekiem, przeprowadzono normalizację danych na średnie i odchylenia standardowe w klasach wieku.

Do określenia podobieństwa między osobami spokrewnionymi, a także sprawdzenia hipotezy o doborze małżeńskim, użyto w niniejszej pracy współczynnika korelacji według momentu iloczynowego.

Zależność ciśnienia krwi od wieku zbadano za pomocą równań liniowej funkcji regresji:

$$y = a_1 x + a_0$$

gdzie współczynniki regresji są określone przez:

$$a_1 = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i - n\bar{x}\bar{y}}{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n\bar{x}^2}, \quad a_0 = \bar{y} - a_1 \bar{x}$$

\bar{x} , \bar{y} – są odpowiednio średnimi wartościami wieku i ciśnienia.

Istotność statystyczną różnic i współzależności oceniano korzystając z testu *F*-Snedecora dla dwóch wariancji (do określenia różnic między płciami) oraz przybliżonego testu Cochran-Coxa (do porównania wyników naszych badań z wynikami przytoczonymi w literaturze). Test Cochran-Coxa jest testem dla dwóch średnich w przypadku nierównolicznych populacji o różnych wariancjach. Wartość statystyki jest dana [Okta 1976]:

$$C = \frac{x_1 - x_2}{\sqrt{Z_1 + Z_2}}$$

Rozkład C jest związany z rozkładem Studenta związkami:

$$C^{(\alpha)} = \frac{Z_1 t_1^{(\alpha)} + Z_2 t_2^{(\alpha)}}{Z_1 + Z_2} \quad \text{gdzie } Z_{1;2} = \frac{S_{1;2}^2}{N_{1;2} - 1}$$

$N_{1;2}$ – liczebności odpowiednio dla pierwszej i drugiej populacji, $S_{1;2}^2$ – wariancje, $\bar{x}_{1;2}$ – średnie w populacjach, $t_{1;2}^{(\alpha)}$ – wartości rozkładu t -Studenta na poziomie istotności α .

Przedziały ufności dla współczynników korelacji r , z uwagi na ich asymetryczny rozkład (z wyjątkiem przypadku $r=0$), szacuje się za pomocą statystyki Z -Fishera [Blalock 1975, Perkal 1967], a mianowicie:

$$Z = 1,151 \log \frac{1+r}{1-r}$$

Dokonując estymacji przedziałowej na poziomie istotności $\alpha=0,05$ otrzymujemy przedział ufności o szerokości $Z \pm 1,96\sigma_z$. Wartość błędu standardowego jest w tym przypadku określona przez:

$$\sigma_z = \frac{1}{\sqrt{N-3}}$$

W przypadku testu istotności dla dwóch współczynników korelacji

$$Z = \frac{Z_1 - Z_2}{\sigma_{Z_1 - Z_2}} \quad \text{oraz} \quad \sigma_{Z_1 - Z_2} = \sqrt{\frac{1}{N_1 - 3} + \frac{1}{N_2 - 3}}$$

Analiza wariancji

Wariancja, czyli średni kwadrat odchyłeń poszczególnych wartości fenotypowych cechy od średniej populacji jest miarą zmienności tej cechy. Podstawą metodyki badań cech ilościowych jest zasada addytywności wariancji pochodzących z różnych źródeł. Metoda analizy wariancji polega na szacowaniu różnic i podobieństw między osobnikami o znanym pokrewieństwie biologicznym, u których można teoretycznie określić zasób identycznej informacji genetycznej.

Obserwowaną w populacji fenotypową wariancję cechy (V_p) przedstawia się jako sumę komponentów źródłowych [Falconer 1974], tj.:

$$V_p = \underbrace{V_A + V_D + V_I}_{V_G} + \underbrace{V_{E\theta} + V_{E_S} + V_{E_r}}_{V_E}$$

gdzie na wariancję genetyczną (V_G) składają się: wariancja addytywnych efektów genów (V_A), wariancja dominacji (V_D) i wariancja interakcji alleli różnych loci (V_I); na wariancję niegenetyczną czyli środowiskową (V_E): wariancja wynikająca z permanentnie działających czynników środowiska ($V_{E\theta}$), wariancja specyficznych warunków środowiska (V_{E_S}) oraz wariancja błędu pomiarowego (V_{E_r}). Udział wariancji genetycznej w obserwowanej zmienności ogólnej określają współczynniki

odziedziczalności:

$$h^2 = \frac{V_G}{V_p} \text{ sensu lato i } h^2 = \frac{V_A}{V_p} \text{ sensu stricto}$$

Górną granicą tych wielkości jest powtarzalność R , która poza wariancją genetyczną ujmuje część wariancji środowiskowej zgodnie z zależnością [Falconer 1974]:

$$R = \frac{V_G + V_{Eg}}{V_p}$$

Oszacowania źródłowych składników wariancji na podstawie obserwowanych współczynników korelacji pomiędzy spokrewnionymi osobami oparte są na następujących ustaleniach:

1) jeśli $h^2 = 1$ (tzn. $V_A = V_p$), to współczynnik korelacji

$$r(\text{rodzice-dzieci}) = 0,5V_A$$

a obecność efektów dominacji podwyższa korelacje między rodzeństwem o wartość $0,25 V_D$,

2) jeśli $h^2 < 1$ (tzn. istnieje zmienność pozagenetyczna), to

$$r(\text{rodzice-dzieci}) < 0,5 \text{ oraz } h^2 = 2r.$$

Efekty płci mogą wpływać rozmaicie na obserwowane korelacje między krewnymi. Właściwością dziedziczenia sprzężonego z chromosomem X jest brak przekazywania z osobnika męskiego na męski ($r_{O-S} = 0$). Wówczas przy braku dominacji zachodzi:

$$r_{M-S} \text{ i } r_{O-C} > r_{M-C} \gg r_{O-S}$$

oraz

$$r_{\text{sióstr}} > r_{\text{braci}} > r_{\text{bracia/siostry}} \quad [\text{Susanne 1971}]$$

gdzie M , O , C , S oznaczają odpowiednio matkę, ojca, córkę i syna.

Dobór małżeński podwyższa obserwowane współczynniki korelacji rodzice-dzieci. Usunięcia jego wpływu dokonuje się przez odjęcie od obserwowanego współczynnika korelacji rodzice-dzieci wartości danej związkiem

$$r = \frac{1+c}{\sqrt{2(2+c)}},$$

która jest teoretycznym współczynnikiem korelacji rodzice-dzieci, gdy obserwowana korelacja między małżonkami wynosi c [Susanne 1971].

Korelacja między powtórzonymi pomiarami tej samej cechy u tego samego osobnika (powtarzalność) informuje o stopniu, w jakim badana cecha nie podlega wpływom zmienności środowiska i błędowi pomiaru. Fenotypowa wariancja średniej z n pomiarów jednego osobnika przedstawia się następująco [Falconer 1974]:

$$V_{D(n)} = V_G + V_{Eg} + \frac{1}{n}(V_{Es} + V_{Er})$$

natomiast jej związek z powtarzalnością:

$$\frac{V_{p(n)}}{V_p} = \frac{1 + R(n-1)}{n}$$

Gdy liczba powtórzeń dla kolejnych osobników nie jest taka sama, to wyznaczamy średnią ich wartość [Błałock 1975]:

$$\bar{n} = \frac{1}{k-1} \left(\sum_{i=1}^k N_i - \frac{\sum_{i=1}^k N_i^2}{\sum_{i=1}^k N_i} \right)$$

gdzie N_i – liczba pomiarów i -tego osobnika, k – ogólna liczba pomiarów.

Dysponując powtórzonymi pomiarami dla grupy osobników zastosowano metodę prostej analizy wariancji [Błałock 1975] celem określenia powtarzalności i rzetelności. W przypadku powtarzalności średni kwadrat odchyłeń między osobnikami nie jest jednorodny i w ujęciu źródłowych komponentów wariancji Fishera zawiera prócz \bar{n} części wariancji między osobnikami, także wariancje wewnątrz osobników. Natomiast średni kwadrat w obrębie osobników jest równy wariancji. Korzystając z tych wariancji oblicza się współczynnik korelacji wewnątrzklasowej czyli powtarzalność [Svá b 1978]. Ma on postać następującą:

$$R = \frac{V_m}{V_m + V_w}$$

gdzie V_m – wariancja między osobnikami, V_w – wariancja wewnątrz osobników.

W ujęciu przyczynowych składników wariancji w niniejszej pracy komponenty te przedstawiają się następująco:

$$V_m = V_G + V_{Eg}, \quad V_w = V_{Es} + V_{Er}.$$

Ogólna wariancja pomiarów wynika z dwu źródeł: wariancji prawdziwej i wariancji błędu. Rzetelność każdego zbioru pomiarów określa się jako część ich wariancji, która jest wariancją prawdziwą. Rzetelność zależy zarówno od mierzonej populacji jak i od narzędzia pomiarowego. Współczynnik rzetelności c wyznacza się odnosząc wariancję prawdziwą V_∞ do wariancji ogólnej V_p , tj.:

$$c = \frac{V_\infty}{V_p} \quad [\text{Guilford 1964}]$$

W niniejszej pracy za współczynnik rzetelności przyjęto wartość R (powtarzalność), gdyż za wariancję prawdziwą uznano wariancję między osobnikami. Tym samym za wariancję błędu przyjęto wariancję wewnątrz osobników. Zastosowano także poprawkę na rzetelność wobec obliczonych współczynników korelacji odnosząc wartości korelacji do współczynnika rzetelności:

$$r'_{xy} = \frac{r_{xy}}{c}, \quad \text{gdzie } c = R.$$

Oszacowań h^2 dokonano na średnich ważonych współczynników korelacji odpowiednich par. Uśrednianie współczynników korelacji przeprowadzono na wartościach Z -Fishera obliczając średnie ważone. Zaletą było uzyskanie w ten sposób zawężenie przedziału ufności współczynników korelacji spowodowane zwiększeniem liczebności.

W niniejszej pracy wszystkie testy statystyczne były obliczane na poziomie istotności $\alpha=0,05$. Rachunki wykonano za pomocą programowanego kalkulatora Hewlett-Packard HP-25 oraz mikrokomputera ZX-81.

WSTĘPNA OCENA MATERIAŁU

Ze względu na wzrost wartości ciśnienia z wiekiem podzielono dane na 10 klas wieku dla obu płci. Zestawienie miar położenia i rozproszenia w tych klasach przedstawia tabela 1. Współczynniki zmienności CV przekraczają 25% w dwóch klasach: 3 - 4 i 60 - 69 dla ciśnienia rozkurczowego mężczyzn. Z powodu niewielkich liczebności w klasach (od 12 do 55 pomiarów) korzystne byłoby połączenie danych obu płci. Wyniki testu dla dwóch wariancji (F -Snedecora) nie upoważniają jednak do

Tabela 1. Ciśnienie krwi u kobiet i mężczyzn (w mm Hg)

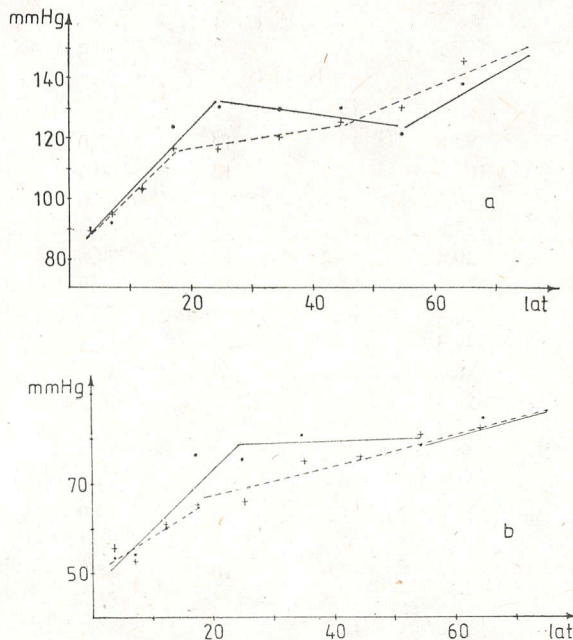
Klasa wieku lat	N	Skurczowe			Rozkurczowe		
		x	s	CV (%)	x	s	CV (%)
Kobiety							
3 - 4	12	89,2	17,5	21	55,6	11,0	21
5 - 9	37	93,8	13,2	14	52,0	10,5	21
10 - 14	29	103,3	12,4	12	60,6	10,3	17
15 - 19	32	116,1	8,1	7	65,6	8,0	12
20 - 29	55	115,8	12,1	11	65,5	11,5	17
30 - 39	38	120,4	15,2	13	74,8	12,2	16
40 - 49	36	124,7	13,6	11	73,9	11,1	15
50 - 59	21	129,6	18,7	15	80,2	9,1	12
60 - 69	22	144,8	33,5	24	82,2	12,8	16
70 - 86	17	146,7	26,6	19	84,6	20,6	25
Mężczyźni							
3 - 4	16	90,0	18,9	22	52,7	13,7	27
5 - 9	27	91,8	9,8	11	53,7	11,7	22
10 - 14	26	103,0	11,7	12	59,9	10,8	18
15 - 19	29	123,9	12,5	10	76,1	12,1	16
20 - 29	36	130,8	12,9	10	75,0	11,9	16
30 - 39	29	129,2	18,5	15	81,0	16,8	21
40 - 49	31	130,0	16,7	13	85,2	14,5	17
50 - 59	19	121,5	15,3	13	76,0	11,9	16
60 - 69	16	138,1	30,6	23	84,2	23,8	29
70 - 87	17	151,2	29,2	20	85,0	9,9	12

takiej operacji. Istotne różnice dotyczą 5 spośród 20 klas wieku: 15 - 19 dla ciśnienia skurczowego oraz 15 - 19, 30 - 39, 60 - 69 i ponad 70 dla ciśnienia rozkurczowego.

Otrzymane średnie w klasach porównano z publikowanymi w literaturze dla ludności wiejskiej Polski [Wolański 1971]. Testem Cochran-Coxa oceniono różnice średnich w odpowiednich klasach wieku i płci. Wyniki testu wskazują na brak istotnych rozbieżności między otrzymanymi wynikami a danymi z literatury.

Tabela 2. Regresja liniowa zależności ciśnienia (C) od wieku (W)

Skurczowe			Rozkurczowe		
wiek	równanie prostej	r^2	wiek	równanie prostej	r^2
Kobiety					
3 - 17	$C=2,00W+ 80,83$	0,98	3 - 17	$C=0,88W+49,71$	0,77
18 - 44	$C=0,34W+109,15$	0,92	18 - 44	$C=0,32W+61,29$	0,81
45 - 86	$C=0,83W+ 87,35$	0,92	45 - 86	$C=0,35W+59,56$	0,93
3 - 86	$C=0,75W+ 93,24$	0,93	3 - 86	$C=0,43W+55,33$	0,92
Mężczyźni					
3 - 24	$C=2,18W+ 80,04$	0,94	3 - 24	$C=1,26W+47,32$	0,84
25 - 54	$C=-0,27W+138,58$	0,66	25 - 54	$C=0,07W+76,56$	0,04
55 - 87	$C=1,31W+ 51,42$	0,98	55 - 87	$C=0,39W+56,50$	0,76
3 - 87	$C=0,67W+ 98,18$	0,73	3 - 87	$C=0,41W+58,88$	0,68



Rys. 1. Proste regresji zależności ciśnienia skurczowego (a) i rozkurczowego (b) od wieku, dla kobiet (---+) oraz mężczyzn (—•—).

W związku z tym badany materiał można uznać za reprezentatywną próbę ludności wicjskiej Polski.

Tempo zmian ciśnienia z wiekiem nie jest jednakowe. Jest ono w przybliżeniu logarytmicznie rosnące. Przybliżenie to traci swoją wartość dla klas wieku powyżej 50 lat. W związku z tym lepsze dopasowanie uzyskuje się stosując aproksymację trójodcinkową. Wyniki tak przeprowadzonej analizy regresji przedstawiono w tabeli 2 oraz na rysunku 1. W przypadku mężczyzn zaznaczone średnie w klasach wyraźnie wskazują na istnienie trzech przedziałów zmienności ciśnienia z wiekiem. Szerokość tych przedziałów jest zgodna z intuicją: pierwszy dotyczy fazy młodocianej, drugi dorosłej i trzeci starości. U mężczyzn ponadto interesujący zdaje się być okres drugi (25 - 54 lat), w którym dla ciśnienia skurczowego zaznacza się lekki spadek a dla rozkurczowego wyraźne zahamowanie przyrostu ciśnienia z wiekiem. Zwraca także uwagę fakt, iż w przypadku płci żeńskiej dobre dopasowanie daje jedna prosta regresji. Dokładność dopasowania określał współczynnik determinacji r^2 . Jego mała wartość w przedziale 25 - 54 dla mężczyzn mówi o braku jakiegokolwiek zależności (brak okresu stabilizacji) tzn. charakter zmian jest losowy w przypadku ciśnienia rozkurczowego.

Ze względu na istnienie wyraźnej zależności ciśnienia od wieku, różnej dla obu płci, dla dalszych obliczeń dokonano standaryzacji danych ze względu na wiek i płeć.

OCENA SKŁADNIKÓW ZMIENNOŚCI FENOTYPOWEJ

Oszacowanie powtarzalności

Wyniki prostej analizy wariancji wraz z oszacowaniem powtarzalności przedstawia tabela 3. Obliczony współczynnik korelacji wewnątrzklasowej jest miarą powtarzalności i rzetelności. Całkowita wariancja występująca w populacji mieszkańców

Tabela 3. Analiza wariancji dla oceny powtarzalności**

Zmienność	Komponenty wariancji	Suma kwadratów	Stopni swobody	Średni kwadrat
Ciśnienie skurczowe				
ogólna	V_p	156,888	281	0,558
między osobnikami	$(V_{Es} + V_{Er}) + \bar{n}(V_G + V_{Eg}) = \bar{n}V_{pn}$	121,046	110	1,100
w obrębie osobników	$V_{Es} + V_{Er}$	35,842	171	0,210
Ciśnienie rozkurczowe				
ogólna	V_p	171,197	292	0,586
między osobnikami	$(V_{Es} + V_{Er}) + \bar{n}(V_G + V_{Eg}) = \bar{n}V_{pn}$	132,043	115	1,148
w obrębie osobników	$V_{Es} + V_{Er}$	39,151	177	0,221

** W przypadku ciśnienia skurczowego liczba pomiarów $N=282$, liczba osobników $k=111$, dla rozkurczowego: $N=293$ $k=116$. Średnia liczba powtórzeń wynosiła odpowiednio: $\bar{n}=2,51$ oraz $2,61$.

Lubinia wynosi 0,56 dla ciśnienia skurczowego i 0,59 dla rozkurczowego. To, że jest ona mniejsza od jedności wynika z faktu, iż wartości ciśnienia były standaryzowane w klasach wieku i płci całego materiału. Wariancja w obrębie osobników, zawierająca dwa składniki, tj. specyficzne wpływy środowiska i bezpośredni błąd pomiarowy, wyrażona w jednostkach wariancji ogólnej $((V_{Es} + V_{Er}) : V_p)$, wynosi 0,37 w przypadku ciśnienia skurczowego i 0,38 – rozkurczowego. Należy zwrócić uwagę, że wartości te są dość znaczne. Wariancja wynikająca ze źródeł genetycznych i trwałych oddziaływań środowiska $((V_G + V_{Eg}) : V_p)$, czyli powtarzalność, wynosi odpowiednio 0,63 i 0,62 i jest około dwukrotnie większa od odpowiednich wariancji w obrębie osobników. Wyznacza ona zarazem górną granicę szeroko rozumianego współczynnika odziedziczalności h^2 .

Przedstawione powyżej wyniki wskazują na dużą zbieżność wartości poszczególnych wskaźników wariancji dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego.

Rodzinne podobieństwa ciśnienia tętniczego krwi

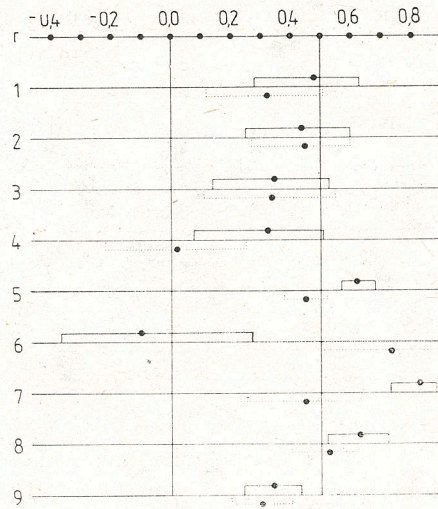
Współczynniki korelacji wewnątrzrodzinnych obliczono przy użyciu losowo wybranego potomka. Zestawienie współczynników korelacji dla różnych par zawiera tabela 4. Przedziały ufności dla poprawionych na rzetelność współczynników korelacji zaznaczono na rysunku 2. W dwóch przypadkach obejmują one wartość zero: dla ciśnienia skurczowego w parach „brat-brat” oraz dla rozkurczowego w parach „ojciec-syn”. Wszystkie współczynniki korelacji przyjmują wartości od 0 do 0,5 dla par rodzice-dzieci, i poza relacją ojciec-syn w przypadku ciśnienia rozkurczowego, są istotne. Korelacje między rodzeństwem, poza wymienionym jednym przypadkiem (brat-brat dla ciśnienia skurczowego), są istotne i przybierają wartości od -0,1 do 0,83.

Tabela 4. Współczynniki korelacji prostej (r) i poprawionej na rzetelność (r') dla ciśnienia krwi standaryzowanego ze względu na wiek i płeć

Korelacje	N	Ciśnienie			
		skurczowe		rozkurczowe	
		r	r'	r	r'
matka-córka	89	0,28	0,44	0,28	0,45
matka-syn	86	0,30	0,48	0,20	0,32
ojciec-córka	74	0,22	0,35	0,21	0,34
ojciec-syn	71	0,20	0,32	(0,01)	(0,02)
brat-brat	30	(-0,06)	(-0,10)	0,45	0,73
brat-siostra	59	0,52	0,83	0,28	0,45
siostra-siostra	38	0,39	0,62	0,28	0,45
matka-ojciec	100	0,26	0,41	0,33	0,53
dziecko-dziecko	127	0,36	0,63	0,32	0,53
rodzice-dzieci	320	0,25	0,34	0,18	0,30
różnica uśrednionych współcz. korelacji		0,11	0,29	0,14	0,23

() – nieistotne na poziomie=0,05.

Układ współczynników korelacji rodzice–dzieci oraz dzieci–dzieci nie wskazuje na sprzężenie z chromosomem X, jakkolwiek korelacja ojciec–syn dla ciśnienia rozkurczowego jest nieistotna. Należy jednak przypomnieć, iż oceny współczynników korelacji dokonano według schematu zakładającego brak efektów dominacji.



Rys. 2. Przedziały ufności współczynników korelacji poprawionych na rzetelność (r')
Linia ciągła – dla ciśnienia skurczowego, punktowa – dla rozkurczowego, w następujących układach par:
1. matka-syn, 2. matka-córka, 3. ojciec-córka, 4. ojciec-syn, 5. siostra-siostra, 6. brat-brat, 7. brat-siostra, 8. dzieci-dzieci, 9. rodzice-dzieci

Występowanie efektów dominacji zweryfikowano obliczając różnicę pomiędzy uśrednionymi wartościami współczynników korelacji dla układów dzieci–dzieci i rodzice–dzieci. Różnica ta okazała się istotna, bowiem wynosi ona 0,29 dla ciśnienia skurczowego i 0,23 dla rozkurczowego. Wyższe wartości współczynników korelacji w układach dzieci–dzieci mogą wynikać z istnienia wariacji dominacji w wariacji genetycznej, ale także mogą być powodowane wpływami wspólnego środowiska potomstwa.

Tabela 5. Zestawienie obserwowanych i teoretycznych współczynników korelacji rodzice–dzieci

Korelacje	Ciśnienie			
	skurczowe		rozkurczowe	
	r	r'	r	r'
obserwowane	0,25	0,34	0,18	0,30
teoretyczne	0,59	0,64	0,62	0,68
różnica	-0,34	-0,30	-0,44	-0,38

Aby sprawdzić kierunek zakładanego efektu dominacji, porównano rozkłady standaryzowanych wielkości ciśnienia rodziców i potomstwa [Pearl 1906 - 1907]. Średnie, odchylenia standardowe, miary spłaszczenia (kurtosis) i asymetrii zestawiono w tabeli 6. Średnie i odchylenia standardowe przybierają wartości zgodne z rozkładem $N(0, 1)$. Miary spłaszczenia (k) nie odbiegają znacznie od wartości $k=3$, typowej dla rozkładu normalnego. W przypadku ciśnienia skurczowego u rodziców rozkład jest lekko leptokurtyczny. W pozostałych przypadkach mamy

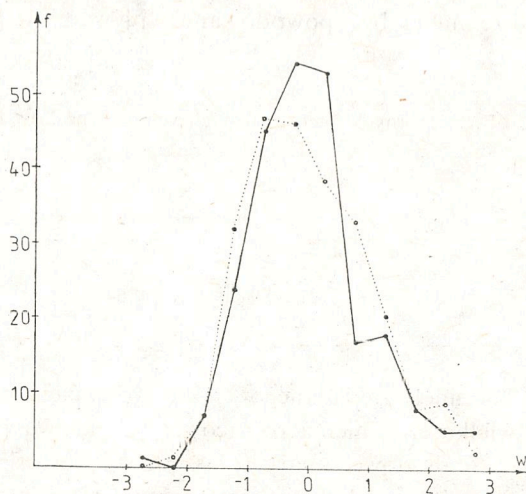
do czynienia z niewielkim spłaszczeniem. Współczynniki asymetrii a wskazują, że we wszystkich przypadkach występuje prawoskośność. U potomstwa to odchylenie od rozkładu normalnego jest nieistotne. Istotna jest natomiast asymetria rozkładu rodziców. Oznacza to, że najwięcej jest rodziców o niższych wartościach standaryzowanych, a tym samym mających niższe ciśnienie od średniej swojej klasy wieku. Widoczne jest to dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, przy czym w pierwszym przypadku skośność jest większa (rys. 3).

Tabela 6. Parametry rozkładów standaryzowanych wartości ciśnienia rodziców i potomstwa

	Rodzice $N=237$		Dzieci $N=303$	
	skurczowe	rozkurczowe	skurczowe	rozkurczowe
\bar{x}	-0,02	0,00	0,02	-0,01
s	0,97	1,00	1,00	1,05
k	3,53	2,72	2,58	2,83
a	0,62*	0,46*	0,02	0,12

* istotnie prawoskośne

Duże wartości współczynników korelacji między rodzicami wskazują na nielosowy dobór przy kojarzeniu par (tab. 4). Usunięcie wpływu korelacji między małżonkami na korelacje rodzice-dzieci przedstawiono w tabeli 5. Można tu zauważyć regularne obniżenie obserwowanych współczynników korelacji względem teoretycznych, w przypadku ciśnienia skurczowego o 0,30, a rozkurczowego — o 0,38. Takie zmniejszenie współczynnika korelacji tłumaczy się obecnością czynnika dominacji [Susan ne 1971].



Rys. 3. Rozkład liczebności (f) standaryzowanych wartości (w) ciśnienia tętniczego krwi. Linia ciągła dla ciśnienia skurczowego rodziców, kropkowana — dla rozkurczowego

Tabela 7. Wartości polimorfizmu i ekosensytywności

	Ciśnienie			
	skurczowe		rozkurczowe	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
P_g	0,11	0,11	0,14	0,16
D_e	0,09	0,09	0,11	0,12

Oszacowania współczynników odziedziczalności h^2 metodą podwojenia współczynników korelacji rodzice–dzieci i dzieci–dzieci (uśrednionych) odpowiednio dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego dają następujące rezultaty:

$$h_{R-D}^2 = 2r_{R-D} = 0,68 \quad (0,60)$$

$$h_{D-D}^2 = 2r_{D-D} = 1,26 \quad (1,06)$$

Orientacyjnie oszacowano także mierniki polimorfizmu genetycznego (P_g) i ekosensytywności (D_e) [Henneberg, Lewicki 1978]. Wyniki przedstawia tabela 7)

DYSKUSJA

Uzyskane w niniejszej pracy wartości współczynnika h^2 oszacowane metodą podwojenia korelacji rodzice–dzieci oraz wartości powtarzalności wykazują dużą zgodność. Zbieżność ta wskazuje na znaczny udział wariacji addytywnych efektów genów w obserwowanej zmienności cechy. Interpretacje oparte na współczynnikach korelacji osób spokrewnionych wymagają jednak dużej ostrożności. Podobieństwa rodzinne ciśnienia krwi mogą wynikać nie tylko z podobieństw genetycznych lecz również ze wspólnych dla rodziny oddziaływań środowiska. Wówczas korelacje pomiędzy osobami spokrewnionymi odzwierciedlają również wpływy wzorców kulturowych, diety, aktywności ruchowej itp. Mimo użycia miar ciśnienia w postaci wielkości standaryzowanych (celem wyeliminowania wpływu zmienności rozwojowej) oraz poprawek na wewnątrzsobniczą zmienność, otrzymano dużą rozpiętość współczynników korelacji w rodzinach. Fakt, że rozkład tych współczynników odbiegał od przewidywanego z teorii genetyki, nie jest bynajmniej czymś wyjątkowym w badaniach ciśnienia krwi [Krieger i in. 1980; Ward i in. 1979, 1980a]. Może on wynikać z efektów dominacji, interakcji alleli różnych loci, ewentualnego sprzężenia z płcią a także zróżnicowanego oddziaływania środowiska.

Współczynniki odziedziczalności obliczone przez podwojenie korelacji między rodzeństwem przekraczają wartość jedności i wynoszą: $2r_{D-D} = 1,26$ dla ciśnienia skurczowego i 1,06 dla rozkurczowego. Takie podwyższenie współczynnika odziedziczalności w przypadku rodzeństwa może wynikać z działania genów wykazujących dominację lub wpływu wspólnego środowiska. Otrzymane wartości współczynników odziedziczalności i powtarzalności świadczą, że obserwowana zmienność ciśnienia tętniczego krwi nie pochodzi wyłącznie ze zmienności genetycznej lecz także z wariacji środowiskowej.

Na istnienie dominacji w działaniu genów regulujących ciśnienie krwi wskazują różnice pomiędzy współczynnikami korelacji r_{D-D} (rodzeństwa) a r_{R-D} (rodzice-dzieci). Wniosek taki potwierdza także ocena wpływu korelacji między małżonkami na korelację rodzice-dzieci [Susanne 1971]. Odchylenia w kierunku niższych wartości ciśnienia u rodziców (asymetria rozkładu) mogą sugerować dominację niższych wartości ciśnienia tętniczego krwi nad wyższymi. Brak takiej asymetrii u dzieci może być spowodowany istnieniem innych, dodatkowych tendencji rozwojowych nie dających się objąć przeprowadzoną standaryzacją. Wiele ostatnich badań także wskazuje na istnienie efektów dominacji [Krieger i in. 1980; Ward i in. 1980b].

Na efekty sprzężenia z płcią (z chromosomem X) wskazuje między innymi Wolański [1971]; współczynniki korelacji zostały przez tego autora obliczone z absolutnych wielkości ciśnienia, a zatem mogły one ujmować zmienność rozwojową. Wyniki niniejszej pracy nie potwierdzają hipotezy o sprzężeniu z płcią, co zgodne jest z wynikami autorów innych badań (np. Krieger i in. [1980]) przyjmujących, iż efekty sprzężenia z płcią nie odgrywają istotnej roli w determinacji ciśnienia krwi.

Należy zwrócić uwagę, iż niewielka liczebność par oraz fakt uśredniania współczynników korelacji o znacznej rozpiętości (zwłaszcza r_{D-D}) mogły przyczynić się do niedokładności ocen. Trudno się jednak spodziewać, że zwiększenie liczebności materiału pozwoli na rozstrzygnięcie wszystkich niejasności. Celowe natomiast jest uzupełnienie badań ciśnienia przez zastosowanie odmiennego podejścia metodycznego. Jedną z takich możliwości jest badanie powtarzalności [Falconer 1974; Sváb 1978; Henneberg 1980; Henneberg, Henneberg 1980]. Uzyskane w tej pracy oszacowanie powtarzalności wskazuje, że duża część zmienności ciśnienia wynika ze zmienności genetycznej i stale działających czynników środowiska. Powtórzeń pomiarów dokonano na materiale rodzinnym, wobec czego trudno jest ocenić wielkość wariancji genetycznej w komponencie $V_G + V_{Eg}$. Z drugiej strony, wariancja permanentnie działających czynników środowiska (V_{Eg}) nie jest prawdopodobnie duża. Jak już wspomniano, rodziny pochodziły z tej samej miejscowości i, najogólniej rzecz biorąc, żyły w takich samych warunkach. Trzeba jednakże uwzględnić fakt, iż w przypadku cechy takiej jak ciśnienie tętnicze krwi wartość V_{Eg} nie musi być równa zeru z powodu mnogości wpływów na jej poziom (np. żywienie, tryb życia). Osobnym problemem jest, jak dużą część zmienności wynikającej ze specyficznych wpływów środowiska (V_{Es}) i błędu pomiaru udało się oddzielić przez powtarzanie pomiarów w odstępach kilkudniowych. Tak wykonane oszacowanie wariancji wewnątrzosobniczej można chyba uznać za dość dobre przybliżenie zmienności ciśnienia powodowanej bieżącym stanem zdrowia czy dietą dzienną.

Obliczona wartość powtarzalności, wyznaczająca górną granicę współczynnika odziedziczalności, jest zgodna z przewidywaniami Warda i in. [1980a], że maksymalny poziom determinacji zmienności ciśnienia krwi przez czynniki genetyczne oraz czynniki środowiska rodzinnego sięga 60 - 65% ze względu na labilność cechy. Mierzył on udział czynników genetycznych i tzw. tła rodzinnego w wariancji cechy i, stwierdził, że wpływ elementów wspólnego środowiska rodziny polega głównie na oddziaływaniach na masę ciała i zawartość tłuszczu w organizmie. Wobec otrzymanych w niniejszej pracy rezultatów nie wydaje się jednak, że powyższe źródła zmien-

ności zwiększają istotnie zmienność ciśnienia w przypadku badanej populacji. Dla sprawdzenia tego wniosku i określenia wpływu wspólnego środowiska rodzinnego należałoby ocenić zmienność między średnimi wartościami ciśnienia tętniczego krwi rodzin w porównaniu z wariancją wewnątrzrodzinną.

Po oszacowaniu wkładu poszczególnych czynników w kształtowanie zmienności ciśnienia tętniczego krwi warto zastanowić się, jak duże, w stosunku do przeciętnej wartości cechy, mogą być jej modyfikacje genetyczne (polimorfizm genetyczny) oraz mieszczące się w zakresie przeciętnych dla populacji wahań, zmiany warunków środowiska (ekosensytywność). W tym celu obliczono miary polimorfizmu genetycznego i ekosensytywności. Posłużono się oszacowaniami h^2 oraz średnimi odchyleniami standardowymi dla klas wieku i płci, z których obliczono średnie współczynniki zmienności (tab. 7) [Henneberg, Lewicki 1978]. Nie otrzymano istotnych różnic wartości tych współczynników dla obu płci. Jednocześnie zwraca uwagę fakt podobieństwa wielkości miar polimorfizmu i ekosensytywności do analogicznych miar otrzymanych dla ciężaru ciała, a więc również cechy wieloskładnikowej [Henneberg, Lewicki 1978]. Dokładniejszego zbadania wymagałaby obserwowana rozbieżność pomiędzy wartościami polimorfizmu i ekosensytywności dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego.

WNIOSKI

1. Udział zmienności genetycznej i stale działających czynników środowiska w obserwowanej zmienności ciśnienia wynosi łącznie około 65%, a tym samym wpływ specyficznych czynników środowiskowych i błędów pomiaru na zmienność ciśnienia krwi (ponad 35%) można uznać za znaczny.
2. Udział addytywnych efektów genów w determinacji ciśnienia krwi jest znaczny.
3. Stwierdzono występowanie efektów dominacji w działaniu genów określających poziom ciśnienia krwi.
4. Nie potwierdzono efektu sprzężenia z płcią.
5. Zaobserwowano, że u mężczyzn pomiędzy 25 a 54 rokiem życia zależność ciśnienia od wieku ma charakter statystyczny w przypadku ciśnienia rozkurczowego.

Panu doc. dr hab. Maciejowi Hennebergowi składam serdeczne podziękowanie za wskazówki metodyczne i liczne uwagi, które pomogły mi w napisaniu niniejszej pracy.

PIŚMIENNICTWO

- Blałock H. M., 1975, *Statystyka dla socjologów*, Warszawa.
- Falconer D. S., 1974, *Dziedziczenie cech ilościowych*, Warszawa.
- Guilford J. P., 1964, *Podstawowe metody statystyczne w psychologii i pedagogice*, Warszawa.
- Henneberg M., P. K. T. Lewicki, 1978, *Ekosensytywność cech metrycznych — próba innego ujęcia metodycznego*, *Przeł. Antrop.*, 44, 87 - 102.

- Henneberg M., 1980, *Intensywność działania doboru naturalnego przez różnicową płodność w populacjach ludzkich — ocena ilościowa*, Przegł. Antrop., 46, 21 - 60.
- Henneberg M., R. Henneberg, 1980, *Ocena wpływu różnych źródeł na zmienność fenotypową człowieka*, Przegł. Antrop., 46, 297 - 307.
- Krieger H., N. E. Morton, D. C. Rao, Eliane Azevêdo, 1980, *Familial Determinants of Blood Pressure in Northeastern Brazil*, Hum. Genet., 53; 415 - 418.
- Meyer-Waarden K., 1980, *Wprowadzenie do biologicznej i medycznej techniki pomiarowej*, Warszawa.
- Oktaba W., 1976, *Elementy statystyki matematycznej i metodyka doświadczalnictwa*, Warszawa.
- Pearl R., 1906 - 1907, *The Calculation of The Probable Errors of Certain Constants of The Normal Curve*, Biometrika, 5, 190.
- Perkal J., 1967, *Matematyka dla przyrodników i rolników*, cz. III, Warszawa.
- Susanne C., 1971, *Recherche sur la transmission des caractères mesurables de l'homme*, Mem. Inst. Royal des Sc. Nat. de Belgique, 167.
- Sváb J., 1978, *Genetyka populacji*, Warszawa.
- Ward R. H., P. G. Chin, I. A. M. Prior, 1979, *Genetic Epidemiology of Blood Pressure in a Migrating Isolate: Prospectus, The genetic analysis of common diseases: Applications to predictive factors in coronary heart disease*, Editors: C. H. Sing, M. Skolnic, New York.
- Ward R. H., P. G. Chin, I. A. M. Prior, 1980a, *The effect of migration on the familial aggregation of blood pressure*, Supp. I, Hypertension, 2, 1-43 - 1-54.
- Ward R. H., A. B. Hooper, J. W. Huntsman, 1980b, *Pedigrees and Blood Pressure: Genetic Epidemiology in a Migrant Isolate, Tokelau, Banbury Report 4: Cancer Incidence in Defined Populations*, 351 - 363.
- Wolański N., M. Pyżuk, 1969, *Niektóre problemy dotyczące ciśnienia tętniczego krwi w związku z różnymi wpływami czynników ekologicznych w aspekcie rozwoju ontogenetycznego*, Przegł. Antrop., 35, 437 - 448.
- Wolański N., 1971, *Podobieństwo ciśnienia tętniczego krwi między rodzicami i ich dziećmi w różnej fazie rozwoju osobniczego*, Przegł. Antrop., 37, 57 - 70.

ul. 27 Grudnia
61-737 Poznań

AN ATTEMPT AT QUANTITATIVE EVALUATION OF INFLUENCE OF GENETIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS UPON VARIABILITY IN BLOOD PRESSURE

by IZABELA KOWALIK

The present paper is based upon material collected among 156 Polish rural families concerning systolic and diastolic blood pressure, sex, age, familial status, eventual ailments and disorders and anthropometry. The data were used first for estimating changes of blood pressure with age by means of fitting linear regression equations to particular age segments. Sexual dimorphism in changes with age has been found. It has also been observed that in males aged 25 through 54 years age has no relation to blood pressure which varies only under influence of other factors (see table 2 and figure 1).

The major purpose of the paper was to estimate components of variation in blood pressure resulting from genetic variability and diversity of environmental influences. To this end an appropriate form of partitioning of variances has been applied to the data. Heritability was estimated on two ways: 1. — from correlations between relatives (parent-offspring and sib-sib correlations in various combinations: R — parent, D — offspring, M — mother, O — father, B — brother, S — sister), 2 — from replicability of measurements repeated several times on same subjects (this method estimates upper limit of heritability coefficients). Comparison of results obtained

on both ways shows that they are of equal value (e.g. h^2 values for systolic pressure are 0.68 and 0.60, for diastolic 0.63 and 0.62 respectively by the first and the second method). At the same time it points to the substantial share of genetic variability in phenotypic variability of blood pressure.

Further analysis of familial correlations and individual measurements distributions points toward effects of dominance with higher values being recessive (table 6, figure 3). This is not the clear-cut dominance, but as usual with quantitative traits a statistically significant tendency. Nonetheless suggestion of a recessive character of high blood pressure may be of some use for considerations upon causes of cardiovascular diseases. Genetic polymorphism and ecosensitivity of blood pressure (table 7) are similar to these found by other authors for body weight and seem to be as expected for a highly composite character. It is noteworthy to observe that there is no proof of sex linkage found in the present work (figure 2).

Results of the simple partitioning of variance into two components (obtained by analysis of replicability) point toward a fact that share of specific environmental conditions together with measurement error in the total phenotypic variance is large (over 35%), whereas only about 65% of this variance is attributable to genetic variance and permanent environmental influences. The above said is equally true for systolic and for diastolic pressure.