

# Polimorfizm genu konwertazy angiotensyny u chorych z niewydolnością serca

## Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in patients with heart failure

Ewa Straburzyńska-Migaj<sup>1</sup>, Romuald Ochotny<sup>1</sup>, Ewa Chmara<sup>2</sup>, Anna Jabłecka<sup>2</sup>,  
Anna Straburzyńska-Lupa<sup>3</sup> i Andrzej Cieśliński<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii Akademii Medycznej w Poznaniu

<sup>2</sup>Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii Akademii Medycznej w Poznaniu

<sup>3</sup>Zakład Fizykoterapii i Odnowy Biologicznej Akademii Wychowania Fizycznego w Poznaniu

### Abstract

**Background:** *Angiotensin converting enzyme (ACE) polymorphism is associated with serum and tissue ACE level. Some studies have shown that DD genotype is associated with some cardiovascular diseases. The role of the DD genotype in heart failure (HF) remains controversial. The aim was to investigate the association of the ACE genotype with heart failure.*

**Material and methods:** *The genotype was determined by polymerase chain reaction (PCR) in 88 patients with heart failure and left ventricular ejection fraction (LVEF) < 45%: 36 with ischaemic cardiomyopathy (ICM) and 52 with dilated cardiomyopathy (DCM).*

**Results:** *The ACE gene polymorphism distribution was not significantly different from the predicted according to Hardy-Weinberg equation and from that reported in healthy subjects of polish population. There weren't significant differences according to baseline characteristics and treatment in the groups with II, ID and DD genotypes (age, BMI, NYHA class, frequency of ICM/DCM, LVEF, duration of symptoms of HF) when comparison was made in the whole investigated group, as well as separately in the ICM and DCM.*

**Conclusion:** *The association of ACE gene polymorphism with heart failure was not observed, independently of heart failure aetiology. There weren't significant associations of ACE gene polymorphism with the age and severity of HF as assessed using LVEF, NYHA class or symptom duration. (Folia Cardiol. 2005; 12: 103–110)*

### heart failure, angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism

### Wstęp

Ostatnio zainteresowanie badaczy budzi podłoże genetyczne różnych stanów fizjologicznych i chorobowych. Wynikiem prowadzonych intensywnie

nie badań nad sekwencją genów jest odkrycie licznych polimorfizmów wielu z nich. Badania epidemiologiczne dostarczają dowodów, że polimorfizm może się wiązać z różnym stopniem ryzyka rozwoju chorób. W wielu przypadkach nieznane są mechanizmy oddziaływania polimorfizmów genów i stanowią one aktualnie główny temat badań. Szczególnie zainteresowanie wzbudziła koncepcja zakładająca, że istnieje związek pomiędzy genem kodującym jeden z elementów układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) — konwertazą angiotensyny (ACE) — a fenotypem choroby, w świetle coraz większej

Adres do korespondencji: Dr med. Ewa Straburzyńska-Migaj  
I Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii AM  
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań  
tel. (0 61) 854 91 46, faks (0 61) 854 90 94  
e-mail: ewa.migaj-straburzynska@sk1.am.poznan.pl  
Nadesłano: 15.11.2004 r. Przyjęto do druku: 30.11.04 r.

liczby dowodów wskazujących, że zahamowanie ACE zmniejsza umieralność i zachorowalność związaną z dysfunkcją lewej komory serca [1]. Polimorfizm tego genu polega na obecności (insercja) lub braku (delecja) fragmentu zawierającego 287 par zasad (w 16 intronie 17 chromosomu). Wykazano, że istnieją 3 odmiany genotypów: homozygoty DD i II oraz heterozygoty ID [2]. Istotnym odkryciem było wykazanie, że gen ACE wpływa na poziom aktywności ACE, z największą aktywnością (u Europejczyków rasy białej) w grupie homozygot allele delecyjnego (genotyp DD), u osób zdrowych [2], chorych z nadciśnieniem tętniczym [3], a także u chorych z niewydolnością serca [4]; zarówno w układzie krążenia, jak i w tkankach [2, 5, 6]. Pracą, która zainicjowała intensywniejsze dalsze badania nad rolą genotypu ACE w fizjologii i patologii, było opracowanie Cambien i wsp. [7]. Stwierdzili oni, że genotyp DD występował istotnie częściej u pacjentów z zawałem serca niż w grupie kontrolnej, szczególnie u osób młodszych ocenianych według standardowych czynników ryzyka jako grupa niskiego ryzyka. W ostatnim 10-leciu ukazały się dalsze prace, w których donoszono o związku polimorfizmu insercyjno-delecyjnego genu konwertazy angiotensyny z chorobami układu krążenia [8–12]. Pojawiają się też pojedyncze prace oceniające związki genotypu ACE z nieprawidłowościami u chorych z niewydolnością serca [13–15]. Dyskusyjny jest związek genotypu DD z kardiomiopatią rozstrzeniową [16, 17]. Wyniki dotychczasowych badań nie pozwalają na jednoznaczną ocenę roli genotypu ACE w chorobach układu krążenia.

Celem pracy była ocena powiązań genotypów ACE z niewydolnością serca, z uwzględnieniem podziału na kardiomiopatię niedokrwinną i rozstrzeniową.

## Materiał i metody

Badaniom poddano 88 kolejnych chorych (7 kobiet, 81 mężczyzn) z przewlekłą niewydolnością serca, skierowanych w celu oceny stanu zaawansowania zespołu chorobowego i rozważenia ewentualnej kwalifikacji do transplantacji serca. Kryterium włączenia do badań była niewydolność serca z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) ocenianą echokardiograficznie wynoszącą poniżej 45%. Kardiomiopatię niedokrwinną (ICM, *ischemic cardiomyopathy*) rozpoznano u 36 (41%) chorych (przebyty zawał serca i/lub istotne, ponad 50-procentowe zwężenie w co najmniej jednej głównej gałęzi nasierdziejowej tętnic wieńcowych), a kardiomiopatię rozstrzeniową (DCM, *dilated cardiomyopathy*) u 52 (59%) chorych.

Z oceny wykluczano pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (kreatynina > 250  $\mu\text{mol/l}$ ), istotnymi chorobami układu oddechowego, objawami ostrej infekcji, przewlekłych chorób zapalnych, chorób nowotworowych. Z badanej grupy wykluczono także chorych z przebyłym incydem wieńcowym, po wykonanych zabiegach angioplastyki wieńcowej lub operacji pomostowania aortalno-wieńcowego w czasie ostatnich 3 miesięcy. Chorzy byli stabilni krążeniowo i przyjmowali stałe dawki leków w okresie co najmniej 2 tygodni przed badaniami: inhibitory ACE przyjmowało 82 (93%) chorych, diuretyki: furosemid — 70 (80%), preparat złożony — hydrochlorotiazyd z amiloridem — 4 (4%), spironolakton — 48 (55%), leki  $\beta$ -adrenolityczne — 66 (75%), naparstnicę — 47 (53%), antykoagulanty — 24 (27%), amiodaron — 33 (38%), statyny — 33 (38%), kwas acetylosalicylowy — 44 (50%), nitraty długodziałające — 16 (18%), amlodypinę — 4 (5%).

Krew do badania polimorfizmu genu ACE pobierano do probówki z EDTA (*ethylenediamine tetraacetic acid*). DNA izolowano z leukocytów metodą chloroformowo-fenolową. W celu określenia genotypu ACE przeprowadzano łańcuchową reakcję polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) z użyciem 2 starterów, które łączą się z odcinkami DNA otaczającymi insert w obrębie 16 intronu: starter 1: (sens) 5' — CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT — 3' i starter 2: (antysens) 5' — GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGAT — 3' [18]. Reakcję powielania przeprowadzono w 25  $\mu\text{l}$  mieszaniny reakcyjnej o składzie: 1  $\mu\text{l}$  matrycy DNA, 2,5  $\mu\text{l}$  Taq-bufor, 6,25  $\mu\text{l}$  2 mM dNTPs, 0,5  $\mu\text{l}$  każdego primera, 0,1  $\mu\text{l}$  Taq polimerazy, 1,5  $\mu\text{l}$  50 mM  $\text{MgCl}_2$  (2,3 mM) i 13,65  $\mu\text{l}$   $\text{H}_2\text{O}$  w termocyklerze. Próby poddawano wstępnej denaturacji przez 2 min w temperaturze 95°C, a następnie wykonywano 32 cykle powielania o sekwencji: 1 min w temperaturze 58°C; 1 min w temperaturze 72°C; 0,5 min w temperaturze 94°C. Końcowy etap wydłużania w temperaturze 72°C trwał 7 min.

Otrzymane w wyniku reakcji powielania produkty rozdzielano za pomocą elektroforezy w 2-procentowym żelu agarozowym i identyfikowano, stosując barwienie bromkiem etydium. Ponieważ allel D w próbkach heterozygot jest szczególnie wzmocniony, każdą próbkę zawierającą genotyp DD poddano ponownej amplifikacji. Osoba wykonująca oznaczenia nie знаła danych klinicznych.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (nr 233/01) oraz pisemną zgodę chorych.

Wyniki podano jako średnią i odchylenie standardowe oraz odsetki. Ocena istotności różnic dla 3 zmiennych wykonano, stosując nieparametryczną analizę wariancji ANOVA (test Kruskala-Walisa). W celu określenia istotności różnic proporcji zmienności jakościowych zastosowano test  $\chi^2$ . Za znamienne statystycznie uznano wyniki testów przy  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Częstość występowania polimorfizmu II, ID, DD genu ACE u chorych z niewydolnością serca nie różniła się istotnie od przewidywanej zgodnie z regułą Hardy-Weinberga i wynosiła 22,7% w przypadku II, 39,8% w przypadku ID, 37,5% w przypadku DD (tab. 1). Nie różniła się też istotnie od podawanej dla osób zdrowych populacji polskiej: 25% II, 44% ID oraz 31% DD [18]. Rozkład genotypów był podobny u osób z ICM i DCM (tab. 2, ryc. 1).

Średni wiek badanych wynosił  $51,6 \pm 9,7$  roku. Na podstawie klasyfikacji NYHA do klasy I zaliczono 9 (10,2%) chorych, do klasy II — 34 (38,64%), do klasy III — 34 (38,64%) i do klasy IV — 11 (12,5%). Charakterystykę kliniczną pacjentów z uwzględnieniem genotypu przedstawiono w tabeli 3. Nie stwierdzono istotnych różnic w podstawowych parametrach oraz stosowanym leczeniu między grupami z genotypem II, ID i DD (wiek, BMI, klasa niewydolności serca wg NYHA, rozpoznanie ICM i DCM, LVEF, czas trwania objawów niewydolności

**Tabela 1.** Rozkład genotypów ACE w grupie chorych z niewydolnością serca

**Table 1.** The ACE polymorphism distribution in patients with heart failure

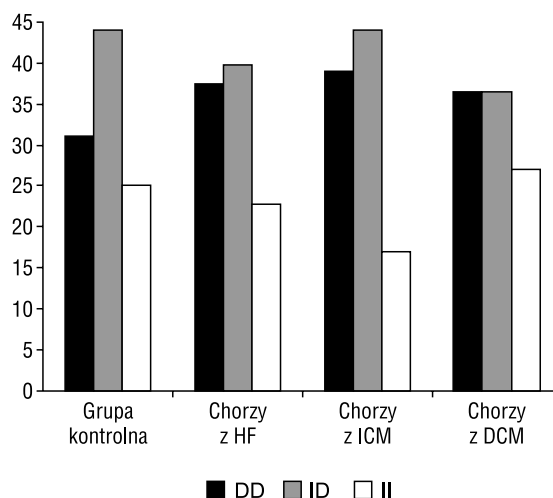
|               | DD         | ID         | II         |
|---------------|------------|------------|------------|
| Obserwowany   | 33 (37,5%) | 35 (39,8%) | 20 (22,7%) |
| Przewidywany* | 29 (32,5%) | 43 (49%)   | 16 (18,5%) |

\*Rozkład przewidywany na podstawie równania Hardy-Weinberga

**Tabela 2.** Rozkład genotypów ACE z uwzględnieniem podziału na kardiomiopatię niedokrwinną (ICM) i rozstrzeniową (DCM)

**Table 2.** The ACE polymorphism distribution in patients with ICM and DCM

|              | DD         | ID         | II       |
|--------------|------------|------------|----------|
| ICM (n = 36) | 14 (39%)   | 16 (44%)   | 6 (17%)  |
| DCM (n = 52) | 19 (36,5%) | 19 (36,5%) | 14 (27%) |



**Rycina 1.** Rozkład genotypów ACE w grupie kontrolnej (wg [18]), w całej grupie chorych z niewydolnością serca (HF) i oddzielnie w grupach z kardiomiopatią niedokrwinną (ICM) i rozstrzeniową (DCM)

**Figure 1.** ACE genotype distribution in the control group [18], in the whole group of patients with HF and separately in patients with ICM and DCM

ści serca). Pacjenci z ICM w przedstawionej analizie różnili się od chorych z DCM wiekiem i klasą niewydolności serca według klasyfikacji NYHA. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie innych podstawowych parametrów (tab. 4). Analizując parametry kliniczne w zależności od genotypu ACE w grupie ICM i oddzielnie w grupie DCM nie wykazano istotnych różnic między genotypami (tab. 5 i 6). Ich rozkład nie różnił się istotnie w grupach z nadciśnieniem tętniczym i bez niego (odpowiednio: 22% II, 44% ID oraz 34% DD vs. 23,4% II, 36,2% ID oraz 40,4% DD) oraz w grupach osób powyżej i poniżej 50 rż. (odpowiednio: 25% II; 36% ID; 39% DD vs. 21% II; 42% ID; 37% DD).

## Dyskusja

W wyniku przeprowadzonej analizy nie stwierdzono powiązań pomiędzy genotypem ACE a niewydolnością serca. Nie wykazano również zależności między genotypem ACE a kardiomiopatią niedokrwinną i rozstrzeniową. Układ renina-angiotensyna odgrywa istotną rolę w regulacji układu krążenia, m.in. poprzez wpływ na wolemę, ciśnienie tętnicze, proliferację mięśniówki gładkiej naczyń, przerost mięśnia sercowego. W licznych badaniach udowodniono, że zahamowanie układu RAA w wyniku stosowania leków z grupy inhibitorów ACE wpływa na przebieg procesów chorobowych [1, 19–21].

**Tabela 3.** Charakterystyka kliniczna chorych w zależności od genotypu ACE**Table 3.** Clinical characteristics of patients according to ACE genotype

|   | DD (n = 33)    | ID (n = 35)    | II (n = 20)   |
|---|----------------|----------------|---------------|
| Wiek (lata)                                 | 50,4 ± 9,6     | 53,5 ± 10,1    | 50,2 ± 8,9    |
| Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]    | 27,4 ± 4,5     | 27,6 ± 5,0     | 28,8 ± 6,4    |
| Klasa wg NYHA                               | 2,5 ± 2,2      | 2,5 ± 1,0      | 2,6 ± 0,7     |
| Frakcja wyrzutowa lewej komory              | 27,5 ± 7,6%    | 26,0 ± 8,8%    | 25,3 ± 7,1%   |
| Kreatynina [μmol/l]                         | 88,7 ± 16,6    | 86,7 ± 18,4    | 90,6 ± 19,0   |
| Etiologia ICM/DCM                           | 14/19 (42/58%) | 16/19 (46/64%) | 6/14 (30/70%) |
| Czas trwania niewydolności serca (miesiące) | 39,9 ± 35,4    | 35,9 ± 31,7    | 28,6 ± 20,6   |
| Nadciśnienie tętnicze                       | 14 (42%)       | 18 (51%)       | 9 (45%)       |
| Beta-adrenolityki                           | 23 (70%)       | 27 (77%)       | 16 (80%)      |
| Inhibitory konwertazy angiotensyny          | 32 (97%)       | 33 (94%)       | 17 (85%)      |
| Furosemid                                   | 24 (73%)       | 27 (77%)       | 19 (95%)      |
| Digoksyna                                   | 20 (61%)       | 16 (46%)       | 11 (55%)      |
| Spirolonol                                  | 18 (55%)       | 19 (54%)       | 11 (55%)      |
| Statyny                                     | 14 (42%)       | 11 (31%)       | 8 (40%)       |

ICM (*ischaemic cardiomyopathy*) — kardiomiopatia niedokrwienowa; DCM (*dilated cardiomyopathy*) — kardiomiopatia rozstrzeniowa

**Tabela 4.** Charakterystyka kliniczna chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową (DCM) i niedokrwieną (ICM)**Table 4.** Clinical characteristics of patients with DCM and ICM

|   | DCM (n = 52) | ICM (n = 36) | p     |
|---|--------------|--------------|-------|
| Wiek (lata)                                 | 49,1 ± 10,3  | 55,2 ± 7,6   | 0,002 |
| Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]    | 28,6 ± 5,8   | 26,6 ± 3,9   | NS    |
| Frakcja wyrzutowa lewej komory              | 26,8 ± 8,5%  | 25,9 ± 7,1%  | NS    |
| Klasa wg NYHA                               | 2,38 ± 0,8   | 2,75 ± 0,8   | 0,03  |
| Czas trwania niewydolności serca (miesiące) | 38,1 ± 33,9  | 32,4 ± 26,5  | NS    |
| Nadciśnienie tętnicze                       | 23 (44%)     | 18 (50%)     | NS    |
| Kreatynina [μmol/l]                         | 85,0 ± 23,1  | 92,8 ± 22,7  | NS    |
| Dawka furosemidu [mg]                       | 70,9 ± 55,1  | 53,0 ± 53,6  | NS    |
| Beta-adrenolityki                           | 38 (73%)     | 28 (78%)     | NS    |
| Inhibitory konwertazy angiotensyny          | 49 (94%)     | 33 (92%)     | NS    |
| Furosemid                                   | 43 (83%)     | 27 (75%)     | NS    |

Inhibitory ACE należą do podstawowych leków stosowanych w terapii chorych z niewydolnością serca i bezobjawową dysfunkcją lewej komory, jako zapobiegające progresji choroby oraz zmniejszające umieralność i częstość hospitalizacji z powodu zaostrzeń niewydolności serca [21]. Odkrycie polimorfizmu genu kodującego ACE oraz związku genotypu DD z wyższymi niż genotyp II stężeniami ACE, a szczególnie stwierdzenie przez Cambiena i wsp. [7] powiązań między polimorfizmem genotypu ACE a występowaniem zawału serca, przyczyniło się do dalszych intensywnych badań nad związkami genotypu ACE z różnymi stanami patofizjolo-

gicznymi i chorobami układu krążenia. Jednak doniesienia dotyczące tych zagadnień zawierają wiele sprzeczności i kontrowersji. Niektórzy badacze uważają, że genotyp DD może być czynnikiem ryzyka występowania zawału serca [7, 8], rozwoju powikłań narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego [20] i rozwoju kardiomiopatii rozstrzeniowej [16]. W innych pracach nie potwierdzono tych obserwacji [13–15, 17]. Raynolds i wsp. [16], którzy badali rozkład genotypów w grupie chorych ze schyłkową niewydolnością serca w przebiegu kardiomiopatii niedokrwiennej i rozstrzeniowej, stwierdzili istotnie częstsze występowanie genoty-

**Tabela 5.** Charakterystyka kliniczna chorych z kardiomiopatią niedokrwienną (ICM) z uwzględnieniem genotypu ACE**Table 5.** Clinical characteristics of patients with ICM according to ACE genotype

|   | DD (n = 16) | ID (n = 16) | II (n = 6)  | P  |
|---|-------------|-------------|-------------|----|
| Wiek (lata)                                 | 54,9 ± 8,6  | 55,9 ± 7,7  | 54,0 ± 5,0  | NS |
| Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]    | 27,3 ± 4,5  | 26,3 ± 4,0  | 25,8 ± 2,6  | NS |
| Czas trwania niewydolności serca (miesiące) | 30,0 ± 28,7 | 39,4 ± 27,0 | 19,3 ± 13,9 | NS |
| Frakcja wyrzutowa lewej komory              | 26,8 ± 7,2% | 25,6 ± 8,1% | 24,8 ± 4,3% | NS |
| Klasa wg NYHA                               | 2,8 ± 0,9   | 2,7 ± 0,8   | 2,8 ± 1,0   | NS |
| Kreatynina [μmol/l]                         | 89,1 ± 19,6 | 90,5 ± 18,9 | 103 ± 29,1  | NS |
| Beta-adrenolityki                           | 9 (56%)     | 13 (81%)    | 6 (100%)    | NS |
| Inhibitory konwertazy angiotensyny          | 13 (81%)    | 16 (100%)   | 4 (67%)     | NS |
| Furosemid                                   | 10 (63%)    | 11 (69%)    | 6 (100%)    | NS |

**Tabela 6.** Charakterystyka kliniczna chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową (DCM) z uwzględnieniem genotypu ACE**Table 6.** Clinical characteristics of patients with DCM according to ACE genotype

|   | DD (n = 19) | ID (n = 19) | II (n = 14) | p  |
|---|-------------|-------------|-------------|----|
| Wiek (lata)                                 | 47,1 ± 9,2  | 51,5 ± 11,6 | 48,5 ± 9,9  | NS |
| Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]    | 27,5 ± 4,8  | 28,7 ± 5,5  | 30,1 ± 7,2  | NS |
| Czas trwania niewydolności serca (miesiące) | 47,2 ± 38,8 | 33,0 ± 35,5 | 32,6 ± 22,2 | NS |
| Frakcja wyrzutowa lewej komory              | 28,1 ± 8,0% | 26,4 ± 9,6% | 25,6 ± 8,1% | NS |
| Klasa wg NYHA                               | 2,3 ± 0,7   | 2,4 ± 1,1   | 2,5 ± 0,7   | NS |
| Kreatynina [μmol/l]                         | 86,1 ± 13,9 | 83,6 ± 13,2 | 85,3 ± 10   | NS |
| Beta-adrenolityki                           | 14 (74%)    | 14 (74%)    | 10 (71%)    | NS |
| Inhibitory konwertazy angiotensyny          | 19 (100%)   | 17 (89%)    | 13 (93%)    | NS |
| Furosemid                                   | 14 (74%)    | 16 (84%)    | 13 (93%)    | NS |

pu DD w obu grupach w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio: 39% vs. 36% vs. 24%;  $p < 0,01$  vs. grupa kontrolna). W kolejnych badaniach nie obserwowano istotnych różnic w rozkładzie genotypów w grupach chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową [13–15, 17] w porównaniu z grupami kontrolnymi. W badaniach własnych odsetek chorych z genotypem DD był nieco większy niż podawany dla populacji polskiej [23], jednak nieistotny statystycznie. Autorzy niniejszej pracy nie stwierdzili istotnych różnic w rozkładzie genotypów u osób z ICM i DCM. Podobnie jak Buraczyńska i wsp. [23], autorzy nie wykazali różnic w rozkładzie genotypów polimorfizmu I/D w grupie osób z chorobą wieńcową (ICM) i osób z grupy kontrolnej wyżej wymienionych badaczy. W przedstawionym badaniu nie obserwowano związku polimorfizmu genu ACE z nadciśnieniem tętniczym, co jest zgodne z obserwacjami większości badaczy [24, 25]. Uważa się, że tylko nadciśnienie naczyniowo-nerkowe częściej stwier-

dza się u homozygot DD [26]. Nie wykazano związku genotypu ACE z wiekiem chorych z niewydolnością serca. Interesujące jest zjawisko zmniejszenia częstości występowania genotypu DD wraz z wiekiem w niektórych populacjach. Obserwację tę w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym tłumaczy się większą predyspozycją nosiciela genotypu DD do śmiertelnych incydentów sercowo-naczyniowych niż do choroby wieńcowej [27]. Z kolei Agrawal i wsp. [28] poinformowali o istotnie częstszym występowaniu genotypu DD u osób w wieku powyżej 50 lat z chorobą wieńcową w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Autorzy niniejszej pracy porównali również podstawowe charakterystyki kliniczne chorych z genotypem II, ID oraz DD. Nie stwierdzili istotnych różnic między grupami w odniesieniu do wieku, wskaźnika masy ciała, klasy niewydolności serca według klasyfikacji NYHA, rozpoznania ICM i DCM, wielkości LVEF. Czas trwania objawów, mimo że

zdecydowanie dłuższy w grupie DD (zarówno w całej grupie, jak i w ICM oraz DCM) niż w grupie II, nie był statystycznie istotnie różny. Montgomery i wsp. [17], badając grupę 99 chorych z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową, stwierdzili związek genotypu DD z czasem trwania objawów (istotnie dłuższy wywiad chorobowy) i liczbą dodatkowych pobudzeń komorowych na dobę zarejestrowanych w badaniu holterowskim (istotnie liczniejsze). Wśród analizowanych czynników były: wiek chorych, klasa według NYHA, LVEF, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, ciśnienie zaklinowania, częstość występowania epizodów nieutralonego częstoskurczu komorowego, obecność włóknienia w bioptacie mięśnia sercowego. Na związek czasu trwania objawów, wielkości lewej komory serca i frakcji wyrzutowej z genotypem DD u chorych z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową wskazują Candy i wsp. [13]. Nie potwierdzają tych obserwacji inni badacze [14, 15]. Kontrowersje dotyczą związku genotypu DD z wielkością i masą lewej komory serca oraz rokowaniem [14, 17, 27, 29, 30].

Dotychczasowe wyniki badań sugerują, że obecność allela D nie zwiększa ryzyka uszkodzenia serca, zapoczątkowującego jego niewydolność, ale może działać jako czynnik modyfikujący, wpływający na szybkość progresji choroby, na co wskazują stwierdzone przez część badaczy związki genotypu DD z wielkością lewej komory, jej frakcją wyrzutową, klasą według NYHA czy czasem trwania objawów niewydolności serca [13, 14, 17]. Interesujące są wyniki badań dotyczących interakcji farmakogenetycznych pomiędzy leczeniem  $\beta$ -adrenolitykami

a polimorfizmem genu ACE u chorych z niewydolnością serca [29, 30].

Mechanizmy biologiczne, poprzez które geny układu renina-angiotensyna współuczestniczą w powstawaniu chorób układu sercowo-naczyniowego, nie są w pełni poznane. Prawdopodobnie mogą one odgrywać rolę w modulowaniu względnego ryzyka warunkowanego innymi czynnikami. Niewydolność serca jest zespołem chorobowym o złożonej patogenezie i można się spodziewać, że sam genotyp ACE może nie mieć bezpośredniego wpływu na rozwój i postęp choroby. Prawdopodobnie równoczesne badanie wielu wariantów genetycznych pozwoliłoby na określenie ryzyka rozwoju i szybkiej progresji niewydolności serca. Wydaje się, że mimo ciągle jeszcze niedostatecznej wiedzy o współdziałaniu genów w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego należy się spodziewać, że w niedalekiej przyszłości oznaczanie genów stanie się podstawą oceny zagrożenia chorobami i wdrażania odpowiedniego, zróżnicowanego postępowania.

## Wnioski

1. Nie stwierdza się powiązań genotypu ACE z występowaniem niewydolności serca, niezależnie od etiologii leżącej u podłoża tego zespołu.
2. Nie zaobserwowano zależności genotypu ACE z wiekiem i stopniem zaawansowania niewydolności serca ocenianym przy uwzględnieniu wartości LVEF, klasy według NYHA i czasu trwania objawów.

## Streszczenie

**Wstęp:** Polimorfizm genu konwertazy angiotensyny (ACE) wiąże się z osoczym i tkankowym stężeniem ACE. Wykazano związki genotypu DD z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Kontrowersje wzbudza rola genotypu ACE w niewydolności serca. Celem pracy była ocena powiązań genotypów ACE z niewydolnością serca.

**Materiał i metody:** Genotyp ACE określono za pomocą metody łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) u 88 chorych z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) wynoszącą poniżej 45%: 36 z kardiomiopatią niedokrwienną (ICM) i 52 z kardiomiopatią rozstrzeniową (DCM).

**Wyniki:** Rozkład genotypów był zgodny z oczekiwanym według reguły Hardy-Weinberga i nie różnił się istotnie od podawanego dla osób zdrowych populacji polskiej. Genotyp II stwierdzono u 20 (22,7%), ID — u 35 (39,8%) a DD — u 33 (37,5%) chorych. Rozkład genotypów był podobny u osób z ICM i DCM. Nie stwierdzono istotnych różnic w podstawowych parametrach oraz stosowanym leczeniu między grupami z genotypem II, ID i DD (wiek, BMI, klasa wg NYHA, rozpoznanie ICM i DCM, LVEF, czas trwania objawów niewydolności serca) zarówno, gdy analizę prowadzono w całej badanej grupie, jak i oddzielnie dla chorych z ICM i z DCM.

**Wnioski:** *Nie stwierdza się powiązań genotypu ACE z występowaniem niewydolności serca, niezależnie od etiologii leżącej u podłoża tego zespołu. Nie zaobserwowano zależności genotypu ACE z wiekiem i stopniem zaawansowania niewydolności serca ocenianym przy uwzględnieniu wartości LVEF, klasy według NYHA i czasu trwania objawów.* (Folia Cardiol. 2005; 12: 103–110)

### niewydolność serca, polimorfizm genu konwertazy angiotensyny (ACE)

#### Piśmiennictwo

1. The SOLVED investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 293–302.
2. Rigat B., Hubert C., Ahlenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 1343–1346.
3. Costerousse O., Allegrini J., Lopez M., Ahlenc-Gelas F. Angiotensin I-converting enzyme in human peripheral mononuclear cells: main expression in T lymphocytes under the influence of a genetic polymorphism. *Biochem. J.* 1993; 290: 33–40.
4. Danser A.H., Schalkenkamp M.A., Box W.A. i wsp. Angiotensin-converting enzyme in the human heart: effect of the insertion/deletion polymorphism. *Circulation* 1995; 92: 1387–1388.
5. Danser A.H., Derckx F.H., Hense H.W. i wsp. Angiotensinogen (M235T) and angiotensin-converting enzyme (I/D) polymorphism in association with plasma renin and prorenin levels. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1879–1883.
6. Byrne J., Murdoch D.R., Robb S.D. i wsp. The insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene, and indices of left ventricular function following myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31 (Supl. 2): 491A (streszczenie).
7. Cambien F., Poirier O., Lecerf L. i wsp. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641–644.
8. Caulfield M., Newell-Price J. The angiotensin-converting enzyme gene in cardiovascular disease. *Br. Heart J.* 1995; 74: 207–208.
9. Pinto Y.M., Gilst W.H., Kingma J.H., Schunkert H for the CATS investigators. Deletion-type allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 1622–1626.
10. Prasad A., Narayanan S., Waclawiw M.A., Epstein N., Quyyumi A. The insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene determines coronary vascular tone and nitric oxide activity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 1579–1586.
11. Lechin M., Yu Q.T., Prather A. i wsp. Angiotensin converting enzyme genotype DD is associated with increased left ventricular mass in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90: I-174 (streszczenie).
12. Orłowska-Baranowska E., Placha G., Gaciong Z. i wsp. Polimorfizm insercyjno-delecyjny genu enzymu konwertującego angiotensynę ma odmienny wpływ na wielkość przerostu lewej komory u kobiet i mężczyzn ze zwężeniem zastawki aortalnej. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2002; 3: 855–866.
13. Candy G.P., Skudicky D., Mueller U.K. i wsp. Association of left ventricular systolic performance and cavity size with angiotensin-converting enzyme genotype in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 740–744.
14. Andersson B., Sylven C. The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 162–167.
15. Vancura V., Hubacek J., Malek I. i wsp. Does angiotensin-converting enzyme polymorphism influence the clinical manifestation and progression of heart failure in patients with dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 461–462.
16. Reynolds M.V., Bristow M.R., Bush E.W. i wsp. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1073–1075.
17. Montgomery H.E., Keeling P.J., Goldman J.H., Humphries S.E., Talmud P.J., McKenna W.J. Lack of association between insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 1627–1631.
18. Seremak-Mrozikiewicz A., Drews K., Chmara E., Mrozikiewicz A. Polimorfizm genu kodującego konwertazę angiotensyny w nadciśnieniu indukowanym ciężką. *Gin. Pol.* 2001; 8: 605–610.

19. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1429–1435.
20. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. i wsp. On behalf of SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 669–677.
21. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology: Remme W.J., Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1527–1560.
22. Gharavi A.G., Lipkowitz M.S., Diamond J.A., Jhang J.S., Phillips R.A. Deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is independently associated with left ventricular mass and geometric remodeling in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1977; 77: 1315–1319.
23. Buraczyńska M., Pijanowski Z., Spasiewicz D. i wsp. Polimorfizmy genów układu renina-angiotensyna a ryzyko choroby wieńcowej serca. *Kardiolog. Pol.* 2003; 58: 5–8.
24. Schmidt S., van Hooft I.M.S., Grobbee D.E., Ganten D., Ritz E. Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is apparently not related to high blood pressure: Dutch hypertension and offspring study. *J. Hypertens.* 1993; 11: 345–348.
25. Berge K.E., Berg K. No effect of insertion/deletion polymorphism at the ACE locus on normal blood pressure level or variability. *Clin. Genet.* 1994; 45: 169–174.
26. Missouris C.G., Barley J., Jeffery S. i wsp. Genetic risk for renal artery stenosis: Association with deletion polymorphism in angiotensin I converting enzyme gene. *Kidney Int.* 1996; 49: 534–537.
27. Wong K., Summers K., Burstow D. Genetic variants of proteins from the renin angiotensin system are associated with pressure load cardiac hypertrophy. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1996; 23: 587–590.
28. Agrawal S., Pratap V., Tewari S. i wsp. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in coronary artery disease in North India. *Indian Heart J.* 2004; 56: 44–47.
29. McNamara D.M., Holubkov R., Janosko K. i wsp. Pharmacogenetic interactions between  $\beta$ -blocker therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103: 1644–1648.
30. de Groote P., Helbecque N., Lamblin N. i wsp.  $\beta$ -adrenergic receptor blockade and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Failure* 2004; 6: 17–21.