

Wpływ wariantów polimorfizmu genu enzymu konwertującego angiotensynę I na przebudowę lewej komory u pacjentów po zawale serca — obserwacja dwuletnia

Janusz Jagoda¹, Leszek Mierzejewski², Marcin Gruchała¹, Radosław Targoński¹, Witold Dubaniewicz¹, Andrzej Kubasik, Andrzej Rynkiewicz¹

¹Zakład Diagnostyki Chorób Serca i Naczyń

²I Klinika Chorób Serca Akademii Medycznej w Gdańsku

Relation of insertion/deletion polymorphism of ACE gene to left ventricular volume and function two years after myocardial infarction

Aim of the study: *The renin-angiotensin system plays important role in left ventricular remodeling. The purpose of our study was to assess whether the insertion/deletion (I/D) polymorphism of angiotensin converting enzyme (ACE) gene was associated with left ventricular volume and function changes two years after myocardial infarction.*

Materials and methods: *In 48 patients with first myocardial infarction (38 males, 10 females) aged 55 ± 12 years, left ventricular volume and function were assessed twice by 2-D echocardiography, 16 ± 5 days and 28 ± 6 months after myocardial infarction. The I/D ACE gene polymorphism was detected by polymerase chain reaction (PCR).*

Results: *The observed distribution of angiotensin-converting enzyme genotype in the study group (DD 29%, ID 48%, II 23%) was within Hardy-Weinberg equilibrium. Analysis of structural and hemodynamic parameters of left ventricle showed significant increase in enddiastolic volume (EDV) and mass indexes ($p < 0.02$ and $p < 0.01$, respectively) in patients with DD genotype, in comparison with II and ID individuals. Additionally, presence of allele D was associated with increase of stroke volume (SVI, $p < 0,01$) and cardiac indexes (CI, $p < 0.01$).*

Conclusions: *Our data shows that presence of D allele of I/D polymorphism of ACE gene may modify late left ventricular remodeling in patients after myocardial infarction. (Folia Cardiol. 2000; 1: 13–22)*

ACE polymorphism, myocardial infarction, ventricular remodeling

Wstęp

Przebudowa lewej komory, szczególnie w ostrej fazie zawału serca była i jest przedmiotem wielu badań klinicznych i eksperymentalnych [1–6]. Większość

danych dotyczących procesu przebudowy pochodzi z okresu poprzedzającego leczenie fibrynolityczne oraz zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny I [7–10]. Ze względu na złożoną naturę zmian, dotychczas nie udało się jednoznacznie określić wszystkich czynników, w tym genetycznych, mogących wpływać na zakres i charakter przebudowy lewej komory w odległym okresie po zawale serca.

Zmiany w układzie krążenia po zawale serca są wynikiem skomplikowanych mechanizmów wyrów-

Adres do korespondencji: Dr Janusz Jagoda
Zakład Diagnostyki Chorób Serca i Naczyń IK AM
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
Nadesłano: 21.01.2000 r. Przyjęto do druku: 8.03.2000 r.

nawczych, zapoczątkowanych przez uszkodzenie lewej komory [11]. Jednym z takich mechanizmów jest aktywacja układów neurohormonalnych [11, 12]. Uważa się, że nadmierne zwiększenie aktywacji układów: współczulnego i renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) po zawale serca wywiera niekorzystny wpływ na mięsień sercowy i układ krążenia, co może prowadzić do przebudowy lewej komory i rozwoju niewydolności serca [13].

Ważnym składnikiem RAAS jest enzym konwertujący angiotensynę I (ACE). W niniejszej pracy przeprowadzono analizę związku wariantów w polimorfizmie genu odpowiadającego za aktywność ACE z przebudową i zmianami czynności lewej komory w odległym okresie po zawale serca.

Material i metody

Badania przeprowadzono w grupie 48 pacjentów w średnim wieku 55 ± 12 lat (38 mężczyzn, 10 kobiet), hospitalizowanych od kwietnia 1994 do listopada 1995 roku w I Klinice Chorób Serca Akademii Medycznej w Gdańsku z powodu pierwszego, ostrego zawału serca. Do badań prospektywnych zakwalifikowano chorych z zawałem serca potwierdzonym klinicznie i w badaniach dodatkowych (znamienne podwyższenie enzymów wskaźnikowych w surowicy krwi, ewolucja zmian w kolejnych zapisach elektrokardiograficznych) [14]. U wszystkich pacjentów w 3. tygodniu i po 2 latach od wystąpienia zawału serca wykonano badania lekarskie oraz echokardiogramy metodą dwuwymiarową 2D, z jednoczesnym zapisem EKG. W celu wykonania badań genetycznych jednorazowo pobrano próbki krwi.

Kryteriami włączenia pacjentów do badań były: leczenie streptokinazą w okresie ostrej fazy zawału, rytm zatokowy serca, dobra jakość obrazów echokardiograficznych oraz pisemna zgoda na przeprowadzenie badań kontrolnych. Leczenie fibrynolityczne zastosowano w okresie 1–12 h (średnio $3,0 \pm 2,2$ h) od wystąpienia dolegliwości. Streptokinazę podawano bezpośrednio po przyjęciu do szpitala w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 1,5 mln j. przez 1 h. U pacjentów z pełnościennym uszkodzeniem lewej komory w 1–3 dobie ostrego zawału rozpoczynano leczenie inhibitorami ACE. Najczęściej podawano wstępnie kaptopryl w dawce $3 \times 6,25$ mg, stopniowo ją zwiększając w zależności od wartości ciśnienia tętniczego i tolerancji leku. Ostatecznie, przez cały okres 2-letniej obserwacji inhibitory ACE (kaptopryl i inne) przyjmowało 63% pacjentów.

W okresie obserwacji u poddanych analizie 48 chorych nie zarejestrowano epizodów wieńcowych ze znamionym podwyższeniem enzymów serco-

wych lub objawami klinicznymi, mogącymi sugerować przebiecie kolejnego zawału serca. Wszyscy pacjenci pozostawali pod stałą opieką Konsultacyjnych Poradni Internistyczno-Kardiologicznych w Rejonie oraz Przyklinicznej Poradni Kardiologicznej I Kliniki Chorób Serca PSK Nr 1 w Gdańsku.

Badania echokardiograficzne

Przeprowadzono je z zastosowaniem aparatury typu HP 77570 z głowicą mechaniczną o częstotliwości 2,5 MHz w I Klinice Chorób Serca oraz HP 77025A i Ultramark 9 HDI firmy ATL z głowicami krystalicznymi o tej samej częstotliwości w Zakładzie Diagnostyki Chorób Serca i Naczyń w Gdańsku. Badania wykonano u wszystkich pacjentów w podobnych warunkach otoczenia, o powtarzalnej porze dnia. W projekcjach przymostkowych obrazy uzyskiwano w sposób typowy — w osiach podłużnej i krótkiej, a w koniuszkowych — cztero- i dwujamowej, zgodnie z zaleceniami *American Society of Echocardiography* [15].

W czasie badań rejestrowano jednocześnie sygnał odprowadzeń kończynowych elektrokardiogramu. Wszystkie badania echokardiograficzne rejestrowano w systemie VHS na sprzężonych z aparatem echokardiograficznym magnetowidach firm: Panasonic AG-7350, AG-6200 oraz National. Ostateczne pomiary i obliczenia wybranych wstępnie parametrów budowy oraz czynności lewej komory wykonano po zakończeniu obserwacji wszystkich osób, posługując się oprogramowaniem komputerowym systemu HP 77025A. Do obliczenia objętości jamy lewej komory, tj. końcowo-rozkurczowej (EDV), końcowo-skurczowej (ESV) oraz objętości całkowitej (LVV), zastosowano typowy algorytm: $0,85 \times (A)^2/L$ (A — powierzchnia przekroju, L — oś długa) [15]. Wykorzystano do tego obrysy w projekcji czterojamowej.

Kurczliwość odcinkową mięśnia oceniano na podstawie podziału lewej komory na 16 segmentów, proponowanego przez *American Society of Echocardiography* [15]. Na podstawie uzyskanych danych obliczono wskaźnik czynności odcinkowej lewej komory (WMSI).

Badania genetyczne

Projekt badań genetycznych został zaaprobowany przez Terenową Komisję ds. Etyki i Badań Naukowych przy AM w Gdańsku. Wszyscy pacjenci przed podjęciem badań genetycznych wyrazili na nie pisemną zgodę. Izolacji genomowego DNA z krwi obwodowej dokonano metodą enzymatyczną, za pomocą zestawu Blood DNA Prep Plus, A&A Biotechnology Gdańsk. Badanie polimorfizmu insercyjno-delecyjnego (I/D) genu ACE przeprowadzono

posługując się techniką PCR [16]. W celu identyfikacji poszczególnych alleli, produkty reakcji rozdzielono elektroforetycznie na 2-procentowych żelach agarozowych. Wizualizacji produktów PCR (na barwionych bromkiem etydydy żelach agarozowych) dokonywano przy użyciu transiluminatora promieni UV.

Analiza statystyczna

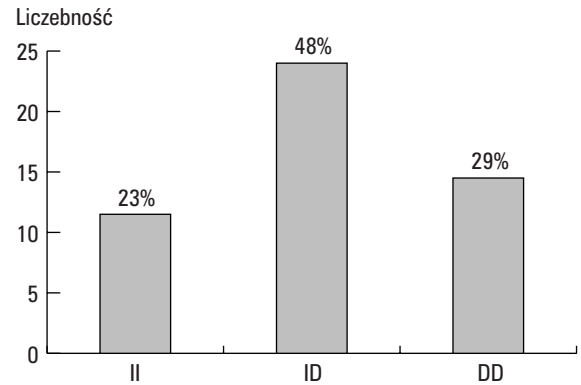
Obliczenia wykonano na komputerze IBM PC 586 Pentium, na podstawie arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel 7,0/Windows 95. Analizę statystyczną danych przeprowadzono za pomocą oprogramowania komputerowego „Statistica PL” firmy StatSoft Polska. Rozkłady analizowanych zmiennych weryfikowano testem Kołmogorowa-Smirnowa z modyfikacją Liffersa. Jednorodność wariancji zmiennych określano stosując test Levene’a. Na podstawie uzyskanych wyników określano istotność różnic wybranych średnich dla zmiennych zależnych i niezależnych odpowiednio testem t oraz testem kolejności par Wilcoxon. [17]. W celu porównania znamienności różnic średnich wartości badanych parametrów (uzyskanych w trzech kolejnych badaniach), zastosowano analizę wariancji ANOVA. Dla wybranych zmiennych określono w sposób typowy współczynniki korelacji oraz równania regresji. Wszystkie wyniki podano w formie: średnia arytmetyczna \pm odchylenie standardowe (SD). Wartość $p < 0,05$ przyjęto jako wykładnik znamienności statystycznej uzyskanych wyników.

Wyniki

Określony w grupie chorych po zawale serca rozkład genotypów polimorfizmu I/D ACE był zgodny z regułą Hardy-Weinberga (ryc. 1).

Wyjściowe dane kliniczne badanych osób w podgrupach genotypowych przedstawiono w tabelach 1 i 2. Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w zakresie wstępnych (pierwsze badanie) parametrów klinicznych i echokardiograficznych pomiędzy chorymi z poszczególnymi genotypami (tj. II, ID, DD) oraz grupą ID+DD. Sposób leczenia obserwowanych pacjentów nie różnił się istotnie w poszczególnych podgrupach genotypowych.

U osób z genotypem homozygotycznym delecyjnym (DD) wykazano znacznie częstsze występowanie zawału w zakresie przedniej ściany lewej komory (χ^2 , OR = 0,15, $p < 0,03$), w porównaniu z osobami z genotypem homozygotycznym insercyjnym (II), w odróżnieniu od osób z zawałem serca w obszarze ściany dolnej (χ^2 , OR = 2,14, NS). Nie wpłynęło to jednak na średnią wielkość wyjściowych



Ryc. 1. Rozkład procentowy genotypów w polimorfizmie I/D genu ACE u chorych po pierwszym zawale serca. Genotypy homozygotyczne II — 11 (23%) i DD — 14 (29%), heterozygotyczny ID — 23 (48%). I — insercyjny, D — delecyjny.

Fig. 1. Percentage of I/D ACE genotyp in patients after first myocardial infarction. Genotyp II — 11 (23%), DD — 14 (29%), ID — 23 (48%). I — insertion, D — deletion.

wartości wskaźników objętości lewej komory (3 tydzień po zawale) w poszczególnych podgrupach genotypowych (tab. 2).

Zmiany morfologii lewej komory

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej wykazano znamienny przyrost wymiaru końcowo-skurczowego lewej komory (LVDS) w grupie pacjentów z allelem typu D (genotypy ID+DD) po 2 latach od zawału serca w porównaniu z wartościami uzyskanymi w tej samej grupie chorych w 3. tygodniu po zawale (tab. 3). Tendencję do podobnych zmian odnotowano w ocenianych indywidualnie podgrupach ID oraz DD. U pacjentów z genotypem homozygotycznym insercyjnym (II) zaobserwowano przeciwny kierunek zmian. Stwierdzona po 2 latach od zawału serca tendencja do wyższych wartości LVDS w podgrupach ID, DD i ID+DD (w porównaniu z osobami z genotypem II) nie osiągnęła jednak znamienności statystycznej.

W badanej populacji chorych zmiany w zakresie średnich wartości wymiaru końcowo-rozkurczowego lewej komory (LVDD) nie były znamienne statystycznie.

Obliczone wskaźniki objętości końcowo-skurczowej (ESVI) lewej komory w 3. tygodniu po zawale serca wykazywały tendencję do osiągania większych wartości u chorych z allelem delecyjnym (D) polimorfizmu I/D genu ACE. Zróżnicowanie to

Tabela 1

Podstawowe dane kliniczne badanych pacjentów w podgrupach genotypowych polimorfizmu insercyjno-delecyjnego ACE (n = 48)

Genotyp	II	ID	DD	ID+DD
Liczba pacjentów	n = 11	n = 23	n = 14	n = 37
Wiek (lata)	56 ± 9	54 ± 13	56 ± 13	55 ± 13
Płeć (M/K)%	91	61	71	65
Wywiad kliniczny n (%)				
Choroba wieńcowa	9 (82)	16 (70)	12 (86)	28 (76)
Nadciśnienie tętnicze	6 (55)	9 (39)	5 (36)	14 (38)
Cukrzyca	—	2 (9)	1 (7)	3 (8)
Palący obecnie	9 (82)	18 (78)	10 (71)	28 (76)
Klasa NYHA n (%):				
I	7 (64)	11 (48)	6 (43)	17 (46)
II	4 (37)	12 (52)	6 (43)	18 (49)
III	—	—	2 (14)	2 (5)
Lokalizacja zawału n (%):				
Przedni	3 (18)	8 (35)	8 (57)	16 (43)
Dolny	9 (31)	15 (52)	5 (17)	20 (69)

Tabela 2

Wartości wyjściowe wybranych parametrów klinicznych u pacjentów w podgrupach genotypowych według polimorfizmu insercyjno-delecyjnego ACE (n = 48)

Genotyp:	II	ID	DD	ID+DD
SBP [mm Hg]	124 ± 20	119 ± 16	123 ± 15	121 ± 16
DBP [mm Hg]	76 ± 13	77 ± 10	76 ± 11	77 ± 10
EDV [ml]	96 ± 22	96 ± 29	96 ± 25	96 ± 27
ESV [ml]	45 ± 17	50 ± 21	51 ± 24	50 ± 22
HR [min ⁻¹]	65 ± 13	68 ± 11	69 ± 12	69 ± 12
BMI [kg/m ²]	27,6 ± 3,5	27,3 ± 3,7	27,9 ± 2,8	27,5 ± 3,4
LVMI [g/m ²]	122 ± 24	119 ± 35	122 ± 28	120 ± 32

Różnice statystycznie nieznamienne.

SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze, EDV — objętość końcowa rozkurczowa, ESV — objętość końcowa skurczowa, HR — częstość akcji serca, BMI — wskaźnik masy ciała

Tabela 3

Wymiary lewej komory w podgrupach genotypowych polimorfizmu I/D ACE po 3 tygodniach i 2 latach po pierwszym zawałe serca (n = 48)

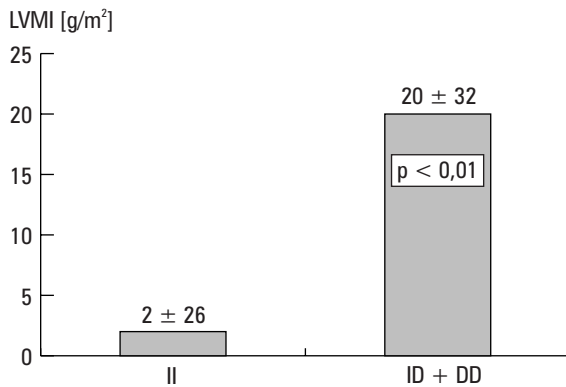
	II	ID	DD	ID + DD
LVDD [cm]				
3 tygodnie	5,55 ± 0,44	5,35 ± 0,49	5,51 ± 0,44	5,41 ± 0,47
2 lata	5,33 ± 0,45	5,48 ± 0,56	5,56 ± 0,69	5,51 ± 0,61
LVDS [cm]				
3 tygodnie	3,83 ± 0,73	3,63 ± 0,58	3,48 ± 0,62	3,57 ± 0,59*
2 lata	3,61 ± 0,54	3,91 ± 0,78	3,94 ± 0,81	3,92 ± 0,78*

LVDD — wymiar końcowo-rozkurczowy, LVDS — wskaźnik końcowo-skurczowy, genotypy: II — insercyjno-insercyjny, ID — insercyjno-delecyjny, DD — delecyjno-delecyjny

było wyraźniejsze w badaniu po 2 latach od wystąpienia zawału — tj. II vs DD, $24,4 \pm 11,2$ vs $33,7 \pm 16,0$ ml/m² (tab. 4).

W dalszej analizie statystycznej w grupie pacjentów z allelem D wykazano istotny przyrost objętości końcowo-rozkurczowej lewej komory. W grupie DD wskaźnik EDVI wynosił $51,8 \pm 15,0$ ml/m² w 3. tygodniu, a $63,4 \pm 16,0$ ml/m² 2 lata po zawale serca ($p < 0,01$). Natomiast u pacjentów z genotypem homozygotycznym insercyjnym (II) zmiany te były nieznamienne statystycznie (tab. 4).

W ocenianej grupie pacjentów wykazano znamienne przyrost masy mięśnia lewej komory w okresie między 3. tygodniem a 2. rokiem po wystąpieniu zawału serca u osób z genotypem DD polimorfizmu ACE (ryc. 2).



Ryc. 2. Przyrost masy mięśnia lewej komory w zależności od polimorfizmu I/D genu ACE między 3. tygodniem a 2. rokiem po wystąpieniu pierwszego zawału serca ($n = 48$).

Fig. 2. Increase of left ventricular mass in relation to I/D ACE gene polymorphism between 3rd week and 2nd year after first myocardial infarction ($n = 48$).

Ponadto zaobserwowano, że znamienne przyrost masy lewej komory u osób z allelem delecyjnym polimorfizmu genu ACE wystąpił pomimo braku znamiennych różnic w wartościach wskaźników masy lewej komory (LVMI) w poszczególnych podgrupach genotypowych w badaniu wstępnym, tj. w 3. tygodniu po zawale serca (tab. 2).

Zmiany czynności lewej komory

W czasie analizy zmian czynności lewej komory stwierdzono związek pomiędzy występowaniem allelu delecyjnego a znamieniem statystycznie wzrostem objętości wyrzutowej po 2 latach od wystąpienia zawału serca (ryc. 3).

Podobne zmiany występowały u pacjentów z genotypem DD w zakresie wskaźnika objętości minutowej (CI) (ryc. 4).

W badanej grupie pacjentów po zawale serca nie wykazano związku pomiędzy polimorfizmem I/D genu ACE a stanem czynnościowym lewej komory, określonym wartością frakcji wyrzucania (EF%). Wielkość EF% nie różniła się istotnie w poszczególnych grupach genotypowych, zarówno w 3. tygodniu, jak i po 2 latach od wystąpienia zawału serca. Natomiast w grupach z allelem delecyjnym zaobserwowano wzrost całkowitego oporu obwodowego (TPR) między 3. tygodniem a 2. rokiem po zawale serca (tab. 5).

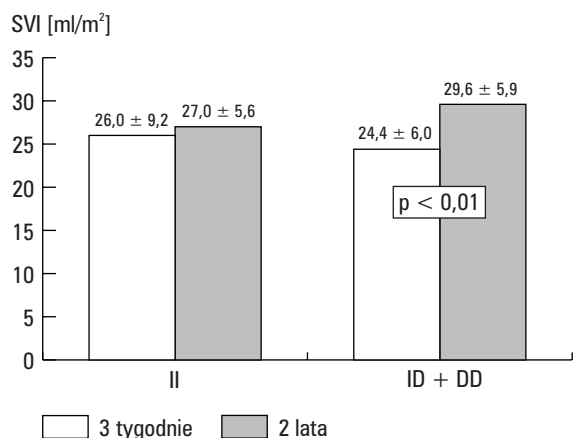
Wartości wskaźników kurczliwości odcinkowej lewej komory były większe u pacjentów z allelem delecyjnym w porównaniu z osobami z genotypem homozygotycznym insercyjnym. Nie wykazano jednak znamienności statystycznej tych zmian ($p = 0,11$). Jednocześnie nie stwierdzono wyraźnych zmian w wielkości obszaru o dobrej kurczliwości (PNM%), zarówno w 3. tygodniu jak i po 2 latach od wystąpienia zawału serca (tab. 6).

Tabela 4

Wskaźniki objętości lewej komory w podgrupach genotypowych polimorfizmu I/D ACE po 3 tygodniach i 2 latach od wystąpienia pierwszego zawału serca ($n = 48$).

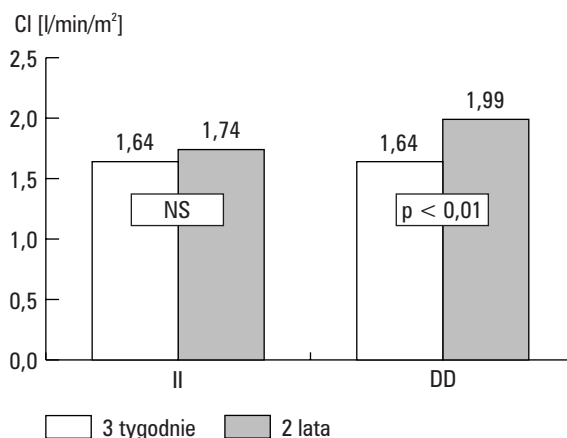
	II	ID	DD	ID + DD
EDVI [ml/m ²]				
3 tygodnie	$49,1 \pm 9,7$	$51,0 \pm 13,8$	$51,8 \pm 15,0^*$	$51,1 \pm 14,3$
2 lata	$50,9 \pm 10,5$	$60,2 \pm 20,3$	$61,2 \pm 15,6^*$	$60,8 \pm 18,4$
ESVI [ml/m ²]				
3 tygodnie	$23,1 \pm 7,3$	$26,9 \pm 10,9$	$27,5 \pm 13,3$	$26,7 \pm 11,8$
2 lata	$23,9 \pm 11,4$	$30,4 \pm 16,4$	$32,3 \pm 15,3$	$31,2 \pm 15,8$

* $p < 0,02$ — porównanie w obrębie grupy z genotypem DD. Pozostałe różnice nieznamienne statystycznie. EDVI — wskaźnik objętości końcowo-rozkurczowej, ESVI — wskaźnik objętości końcowo-skurczowej, genotypy: II — insercyjno-insercyjny, ID — insercyjno-delecyjny, DD — delecyjno-delecyjny.



Ryc. 3. Zmiany wskaźnika objętości wyrzutowej (SVI) w zależności od polimorfizmu I/D ACE u pacjentów po 3. tygodniach i 2. latach od wystąpienia pierwszego zawału serca (n = 48).

Fig. 3. Changes of stroke volume index (SVI) in relation to I/D ACE gene polymorphism between 3rd week and 2nd year after first myocardial infarction (n = 48).



Ryc. 4. Zmiany wskaźnika objętości minutowej (CI) w zależności od polimorfizmu I/D genu ACE u pacjentów po 3 tygodniach i 2 latach od wystąpienia pierwszego zawału serca (n = 48).

Fig. 4. Changes of cardiac index in relation to I/D ACE gene polymorphism between 3rd week and 2nd year after first myocardial infarction (n = 48).

Tabela 5

Wartości frakcji wyrzucania (EF %) oraz całkowitego oporu obwodowego (TPR) w podgrupach genotypowych polimorfizmu I/D ACE u pacjentów po 3 tygodniach i 2 latach od wystąpienia pierwszego zawału serca (n = 48)

	II	ID	DD	ID + DD
EF (%)				
3 tygodnie	53 ± 13	50 ± 10	48 ± 14	50 ± 11
2 lata	55 ± 12	52 ± 11	49 ± 11	51 ± 11
TPR [ml · min ⁻¹ /mmHg]				
3 tygodnie	34,6 ± 10,0	35,3 ± 8,1	33,7 ± 9,31	34,6 ± 8,5*
2 lata	34,1 ± 6,8	40,2 ± 14,9	39,8 ± 9,0	40,0 ± 12,1*

*p < 0,031 — porównanie w obrębie grupy z genotypami ID + DD

Tabela 6

Wartości wskaźnika kurczliwości odcinkowej (WMSI) oraz wskaźnika obszaru normokinetycznego mięśnia (PNM%) lewej komory w zależności od polimorfizmu I/D ACE u pacjentów po 3 tygodniach i 2 latach od wystąpienia pierwszego zawału serca (n = 48)

	II	ID	DD	ID + DD
WMSI (%)				
3 tygodnie	1,51 ± 0,22	1,60 ± 0,28	1,66 ± 0,26	1,62 ± 0,27
2 lata	1,44 ± 0,22	1,62 ± 0,31	1,59 ± 0,28	1,61 ± 0,32
PNM %				
3 tygodnie	65 ± 12	60 ± 16	61 ± 11	61 ± 14
2 lata	63 ± 17	59 ± 17	66 ± 12	60 ± 16

Różnice nieznamienne statystycznie

Zarówno wartości frakcji wyrzucania jak i wskaźników kurczliwości wskazują na lepszy stan czynności skurczowej lewej komory u chorych z genotypem insercyjnym.

Dyskusja

Enzym konwertujący angiotensynę I jest ektoenzymem błon komórkowych, opowiedzianym głównie za powstanie aktywnej formy angiotensyny II oraz degradację kinin. Składające się na przebudowę lewej komory, postępujące poszerzenie lewej komory i równoczesne upośledzenie czynności pompującej serca po zawale są związane z aktywacją RAAS i podwyższonym poziomem krążącej angiotensyny II [18].

Znaczenie układu RAAS w patogenezie zmian czynności oraz przebudowy lewej komory serca po zawale potwierdzają korzystne wyniki licznych badań klinicznych i eksperymentalnych z zastosowaniem inhibitorów ACE [8, 19–22].

Opisany przez Cambien i wsp. [23, 24] polimorfizm insercyjno-delecyjny w obrębie genu ACE jest czynnikiem warunkującym poziom aktywności enzymu w surowicy krwi. Polimorfizm ten polega na insercji lub delecji 287 par zasad w intronie 16 genu ACE [25, 26]. Wyróżnia się trzy formy genotypowe tego polimorfizmu: heterozygotyczną, czyli insercyjno-delecyjną (ID), oraz dwie homozygotyczne — insercyjną (II) i delecyjną (DD).

Dotychczasowe badania wykazały, że allel D genu ACE może być czynnikiem ryzyka zawału serca [24–27], idiopatycznej kardiomiopatii rozstrzeniowej i przerostu lewej komory [28–31]. Nieliczne badania dotyczyły oceny związku polimorfizmu I/D genu ACE z przebudową lewej komory po ostrym zawale serca [18, 31]. Pinto i wsp. [32] opisali występowanie poszerzenia lewej komory po upływie roku od zawału serca u pacjentów, którzy byli homozygotami typu delecyjnego tego genu. Wykazali oni również

skuteczność kaptoprylu w prewencji przebudowy komory u chorych z genotypem DD.

Wyniki naszych badań, dotyczące pacjentów po pierwszym zawale serca leczonych fibrynolitycznie, potwierdziły hipotezę, że obecność allelu D genu ACE może być istotnym czynnikiem nasilającym poszerzenie lewej komory w okresie odległym po wystąpieniu zawału. Uzyskane wyniki sugerują, że genotyp DD może warunkować postępujące powiększenie objętości lewej komory, w okresie między 3. tygodniem i 2. rokiem po zawale serca. U chorych będących homozygotami typu insercyjnego zmiany te były mniej wyraźne. Podobny kierunek zmian dotyczył masy mięśnia lewej komory (ryc. 2). Po 2 latach od zawału serca w grupie pacjentów posiadających allel delecyjny (ryc. 3 i 4) powiększeniu komory towarzyszył wzrost wskaźników objętości wyrzutowej i minutowej. Nie stwierdzono przy tym istotnego związku polimorfizmu I/D z dynamiką zmian wielkości frakcji wyrzucania w okresie odległym po zawale. Natomiast związek pomiędzy występowaniem obniżonej frakcji wyrzucania i polimorfizmem insercyjno-delecyjnym u pacjentów z chorobą wieńcową wykazano w innym badaniu klinicznym, prowadzonym ostatnio w naszym ośrodku [33]. Dalsze badania związku wariantów składowych układu RAAS i postępu przebudowy lewej komory w polimorfizmie genetycznym po zawale serca powinny bardziej precyzyjnie wyjaśnić rolę zmienności w *locus* genu ACE.

Wnioski

Na podstawie uzyskanych przez nas wyników stwierdzamy, że obecność allelu delecyjnego lub genotypu DD/ID genu enzymu konwertującego angiotensynę I może być czynnikiem nasilającym poszerzenie lewej komory po 2 latach od wystąpienia zawału serca.

Streszczenie

Polimorfizm I/D genu ACE a przebudowa lewej komory

Wstęp: Postępujące poszerzenie lewej komory i równoczesne upośledzenie czynności pompującej serca po zawale, składające się na przebudowę lewej komory, są związane z aktywacją układu RAAS i podwyższonym poziomem krążącej angiotensyny II. Za powstanie aktywnej formy angiotensyny II odpowiedzialny jest enzym konwertujący (ACE), którego aktywność zależy od postaci polimorfizmu insercyjno-delecyjnego genu kodującego ACE.

Cel pracy: Ocena wpływu polimorfizmu I/D genu ACE na zmiany w budowę i czynność lewej komory u pacjentów w okresie między 3. tygodniem a 2. rokiem po wystąpieniu pierwszego zawału serca leczonego fibrynolitycznie.

Materiał i metody: Badaną grupę stanowiło 48 pacjentów (38 mężczyzn, 10 kobiet) po pierwszym zawale serca, leczonych w ostrej fazie zawału streptokinazą. U wszystkich osób w 3. tygodniu i po 2 latach od wystąpienia zawału wykonano badania echokardiograficzne w prezentacji 2D. Na podstawie zarejestrowanych w systemie VHS obrazów obliczono parametry strukturalne i hemodynamiczne lewej komory. Polimorfizm I/D genu ACE określano w DNA izolowanym z krwi.

Wyniki: Rozkład genotypów polimorfizmu insercyjno-delecyjnego genu ACE był zgodny z regułą Hardy-Weinberga. Analiza statystyczna wykazała istotny przyrost objętości końcowo-rozkurczowej lewej komory serca ($51,8 \pm 15,0$ vs $61,2 \pm 15,6$ ml/m², $p < 0,02$) między 3. tygodniem a 2 rokiem po zawale w grupie pacjentów z allelem D, w odróżnieniu od pozostałych badanych. W tym okresie odnotowano w obserwowanej grupie chorych przyrost wartości masy lewej komory ($p < 0,01$), a ponadto stwierdzono znamienne przyrost wskaźników objętości wyrzutowej i minutowej ($p < 0,01$), przy niezmiennych wartościach LVEF.

Wnioski: Obecność allelu delecyjnego lub genotypu DD/ID genu enzymu konwertującego angiotensynę I może być czynnikiem nasilającym poszerzenie lewej komory w okresie 2 lat od wystąpienia zawału serca. (Folia Cardiol. 2000; 7: 13–22)

zawał serca, polimorfizm I/D genu ACE, przebudowa

Piśmiennictwo

1. Pfeffer M.A. and Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161–1167.
2. Gaudron P, Eilles C., Ertl G., Kochsiek K. Early remodeling of the left ventricle in patients with myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1990; 11 (supl. B): 139–146.
3. ISIS 3 (Third International Study of infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 339: 753–770.
4. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarcto Miocardico: Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: Final report of the GISSI Study. *Lancet* 1987; 2: 871–874.
5. The GUSTO Investigators: An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 673–682.
6. Chareonthaitawee P, Christian T.F., Hirose K., Gibbons R.J., Rumberger J.A. Relation of initial infarct size to extent of left ventricular remodeling in the year after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 567–573.

7. Pfeffer M.A., Lamas G.A., Vaughan D.E., Parisi A.F., Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 80–86.
8. 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.
9. Pfeffer J.M., Fischer T.A. Angiotensin-converting enzyme inhibition and ventricular remodeling after myocardial infarction. *Annu Rev. Physiol.* 1995; 57: 805–826.
10. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials: ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998; 97: 2202–2212.
11. Packer M. Pathophysiology of chronic heart failure. *Lancet* 1992; 340: 88–91.
12. Lejemtel T.H., Katz S.D. Peripheral circulatory response in cardiac failure. *Hospital practice* 1991; 26: 73–80.
13. Packer M. The neurohormone hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 248–254.
14. WHO (Report of the joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organisation Task Force on standardization of clinical nomenclature). Nomenclature and criteria for diagnosis of ischaemic heart disease. *Circulation* 1979; 59: 607–609.
15. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M. i wsp. Recommendations for qualification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1989; 5: 362–369.
16. Tiret L., Rigat B., Viskivis S. i wsp. Evidence from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am. J. Hum. Genet.* 1992; 51: 197–205.
17. Stanisz A. Przystępny kurs statystyki w oparciu o program STATISTICA PL na przykładach z medycyny. StatSoft Polska, Kraków 1998; 1–69.
18. Ohmichi N., Iwai N., Nakamura Y., Kinoshita M. The gene of angiotensin-converting enzyme gene and global left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76(5): 326–329.
19. Ertl G., Kloner R.A., Alexander R.W., Braunwald E. Limitation of experimental infarct size by an angiotensin-converting inhibitor. *Circulation* 1982; 65: 40–48.
20. Pfeffer M.A., Pfeffer J.M., Steinberg C., Finn P. Survival after an experimental infarction: Beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 1985; 72: 406–412.
21. Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ. Res.* 1985; 57: 84–95.
22. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669–685.
23. Cambien F., Poirier O., Lecerf L. i wsp. Deletion polymorphism in gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641–644.
24. Cambien F., Costerousse O., Tiret L. i wsp. Plasma level and gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme in relation to myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 669–676.
25. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. i wsp. 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.
26. Tiret L., Kee F., Poirier O. i wsp. Deletion polymorphism in angiotensin-converting enzyme gene associated with parental history of myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341: 991–992.
27. Arbustini E., Grasso M., Fasani R., Klersy C. i wsp. Angiotensin converting enzyme gene deletion allele is independently and strongly associated with coronary atherosclerosis and myocardial infarction. *Br. Heart J.* 1995; 74(6): 584–591.
28. Perez J.E., Klein S.C., Prater D.M., Fraser C.E., Cardona H., Waggoner A.D., Holland M.R., Miller J.G., Sobel B.E. Automated, On-Line Quantification of Left Ventricular Dimensions and Function by Echocardiography with Backscatter Imaging and Lateral Gain Compensation. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 1200–1205.
29. Marian A.J., Yu Q.T., Workman R., Greve G., Roberts R. Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 1993; 342: 1085–1086.
30. Reynolds M.V., Bristow M.R., Bush E.W. i wsp. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1073–1075.
31. Ohmichi N., Iwai N., Maeda K. i wsp. Genetic basis of left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 1996; 53(3): 265–272.

32. Pinto Y.M., van Gilst W.H., Kingma J.H., Schunkert H. Deletion type allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with progressive ventricular dilation after anterior myocardial infarction. Captopril and Thrombolysis Study Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25(7): 1622–1626.
33. The GUSTO Investigators: An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 673–682.