

Received: 18.06.2016  
Accepted: 16.01.2018  
Published: 10.08.2018

## Znaczenie polimorfizmu I/D w genie kodującym konwertazę angiotensyny w wybranych chorobach sercowo-naczyniowych

### The role of the I/D polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene in selected cardiovascular diseases

Justyna Kamińska<sup>1</sup>, Aneta Leszczyńska<sup>1</sup>, Kamil Bujak<sup>2</sup>, Bożena Szyguła-Jurkiewicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

#### Streszczenie

Enzym konwertujący angiotensynę (angiotensin converting enzyme - ACE) odgrywa istotną rolę w funkcjonowaniu dwóch ważnych systemów w organizmie ludzkim – przez katalizowanie syntezy angiotensyny II w układzie renina-angiotensyna-aldosteron oraz przez degradację bradykininy w układzie kaskady kalikreina-kinina. Szeroki zakres działania tych układów pozwala przypuszczać, iż ACE może brać udział w rozwoju wielu chorób sercowo-naczyniowych. Wykazano, że aktywność ACE w dużym stopniu jest uwarunkowana genetycznie. W genie kodującym ACE zidentyfikowano ponad dziewięćset różnych polimorfizmów, przeważnie polimorfizmów pojedynczych nukleotydów, jednak najczęściej badany pozostaje polimorfizm typu insercja/delecja w intronie 16, który w prawie 50% determinuje aktywność ACE. Stwierdzono, iż największą aktywnością ACE w surowicy charakteryzują się homozygoty DD, co może sugerować zwiększone ryzyko rozwoju niektórych chorób kardiologicznych u pacjentów z tym genotypem. Dlatego też, polimorfizm I/D został poddany analizie w tysiącach badań, głównie w kontekście ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Poszukiwano związku między polimorfizmem I/D a ryzykiem wystąpienia danej choroby, jego oddziaływaniem z innymi czynnikami ryzyka, czy wpływem na skuteczność leczenia, wśród pacjentów z takimi schorzeniami jak choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, czy niewydolność serca. Niestety wielokrotnie wyniki tych badań okazywały się niejednoznaczne lub nawet sprzeczne. W pracy omówiono podsumowanie najważniejszych badań oraz dotychczasowej wiedzy na temat roli polimorfizmu I/D w ocenie ryzyka oraz skuteczności leczenia pacjentów z najczęstszymi chorobami kardiologicznymi.

**Słowa kluczowe:** konwertaza angiotensyny • polimorfizm • choroba wieńcowa

#### Summary

Angiotensin converting enzyme (ACE) plays an essential role in the functioning of two important systems in the human body by catalysing the synthesis of angiotensin II in the renin-angiotensin-aldosterone system and by degrading bradykinin in the kinin-kallikrein

system. The wide range of functionality of those systems allows us to assume that ACE can be involved in the development of many cardiovascular conditions. It has been shown that ACE activity is largely genetically determined. More than nine hundred various polymorphisms, mostly single nucleotide polymorphisms, have been detected in the *ACE* gene; however, the most researched one is still the insertion/deletion polymorphism located in intron 16, which determines fifty per cent of variability of ACE activity. It is stated that DD homozygotes have the highest ACE serum activity, which can indicate a higher risk of developing certain cardiovascular diseases in patients with this genotype. Therefore, the I/D polymorphism has been analysed in thousands of studies, mainly in the context of cardiovascular conditions risk. The correlation between *ACE* I/D polymorphism and the risk of particular diseases, its cooperation with other risk factors or its influence on therapy among patients with conditions such as coronary artery disease, hypertension, atrial fibrillation and heart failure have been searched. Unfortunately, the results of those studies have often turned out ambiguous or even contrary. We herein present a summary of the most essential analyses and current knowledge about the role of the I/D polymorphism in the evaluation of risk and treatment efficacy of most common cardiovascular conditions.

**Keywords:** angiotensin-converting enzyme • polymorphism • coronary artery disease

**GICID:** 01.3001.0012.2427  
**DOI:** 10.5604/01.3001.0012.2427  
**Word count:** 4009  
**Tables:** –  
**Figures:** –  
**References:** 42

**Adres autora:** Kamil Bujak, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 41-800 Zabrze; e-mail: kamil\_bujak@o2.pl

**Wykaz skrótów:** **ACE** - konwertaza angiotensyny; **AF** - migotanie przedsionków; **BMS** - stent metalowy; **CAD** - choroba wieńcowa; **DES** - stent uwalniający lek; **HF** - niewydolność serca; **PCI** - przeszczepna interwencja wieńcowa; **RAAS** - układ renina -angiotensyna - aldosteron.

## WSTĘP

Enzym konwertujący angiotensynę (angiotensin converting enzyme - ACE), to należący do grupy egzoptydaz enzym katalizujący przemianę nieaktywnego dekapetydu angiotensyny I w aktywny oktapeptyd angiotensynę II, która ma silne właściwości wazokonstrykcyjne oraz pobudza wydzielanie aldosteronu z kory nadnerczy. ACE jest więc jednym z głównych enzymów układu renina-angiotensyna-aldosteron (renin-angiotensin-aldosterone system - RAAS), odpowiadającego za regulację ciśnienia i objętości krwi w organizmie [7]. ACE odgrywa także szczególną rolę w układzie kaskady kalikreina-kinina. Przez rozkład bradykininy, będącej silnym środkiem rozszerzającym naczynia krwionośne, do nieaktywnego metabolitu bradykininy, ACE także tą drogą wpływa na podniesienie ciśnienia tętniczego [31]. Ulega ekspresji w komórkach wielu tkanek i narządów m.in. naczyń, nerek, serca, jąder, jednak w największym stopniu – płuc. Enzym ten odgrywa znaczącą rolę w wielu procesach fizjologicznych i patofizjologicznych, tj. w modulacji naczyniowej homeostazy, dysfunkcji śródbłonna, reakcji zapalnej, angiogenezie, nadkrzepliwości [12, 28, 34].

Osoczowe stężenie ACE jest u ludzi w znacznym stopniu determinowane genetycznie [30]. Gen *ACE* jest umiejscowiony na chromosomie 17q23 i składa się z 26 eks-onów i 25 intronów. Obecnie baza National Center for Biotechnology Information zawiera informacje o ponad dziewięćset różnych polimorfizmach genu *ACE*, w znacznej większości będących polimorfizmami pojedynczych nukleotydów. Najczęściej badanym polimorfizmem *ACE*, jest jednak polimorfizm typu insercja/delecja w intronie 16. Dwa allele genu *ACE* różnią się obecnością (insercja - I) bądź brakiem (delecja - D) 287-nukleotydowej sekwencji w intronie 16. Aktywność ACE w surowicy utrzymuje się w przybliżeniu na stałym poziomie u danej jednostki, różniąc się jednak znacznie w obrębie populacji, co jak wykazano w badaniu Rigat i wsp. w niemal 50% jest związane z polimorfizmem typu I/D [30]. Polimorfizm I/D jest więc polimorfizmem funkcjonalnym. Największą aktywność ACE wykazują homozygoty DD. W związku z wpływem na aktywność ACE polimorfizm I/D był badany w schorzeniach, w których układ RAAS odgrywa istotną rolę, takich jak choroba wieńcowa (coronary artery disease - CAD), nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków (atrial fibrillation - AF) lub niewydolność serca (heart failure - HF). Jednak

wyniki badań były niejednoznaczne, często sprzeczne. Celem pracy jest podsumowanie wiedzy na temat roli polimorfizmu I/D w ocenie ryzyka oraz skuteczności leczenia najczęstszych chorób kardiologicznych.

## CHOROBA WIEŃCOWA

Pozytywny wywiad rodzinny występuje u prawie połowy chorych z CAD i u ponad 70% chorych, u których wystąpiła przedwcześnie [38]. Polimorfizmy genów wpływające na rozwój CAD nie zostały jednak jeszcze dokładnie poznane. Przyjmuje się, że najczęściej badane polimorfizmy wpływające na rozwój CAD wyjaśniają zaledwie 10% zjawiska dziedziczności tej choroby [27]. RAAS jest jednym z głównych układów regulujących funkcje tętnic, w tym naczyń wieńcowych, obejmujące ich przebudowę i utrzymanie odpowiedniego oporu naczyniowego [11]. RAAS, przez angiotensynę II, odgrywa także istotną rolę w regulacji wydzielania czynników wzrostu [24], dlatego potencjalny wpływ polimorfizmu ACE w patogenezie i progresji CAD wzbudza wielkie zainteresowanie. Jak wspomniano wyżej, polimorfizm genu ACE jest związany ze stężeniem ACE w surowicy krwi [30]. Podejrzewano zatem, iż pacjenci z allelem D są bardziej narażeni na ryzyko rozwoju CAD, z powodu większej aktywności układu RAAS i wyższego poziomu angiotensyny II, spowodowanych zwiększoną aktywnością ACE w surowicy.

Metaanaliza 46 badań dotyczących chińskiej populacji, przeprowadzona przez Zhou i wsp. potwierdza te przypuszczenia [40]. Wskazuje na istotny związek między polimorfizmem genu ACE, a ryzykiem CAD. Zbliżone wyniki przedstawili autorzy innej metaanalizy – Zintzaras i wsp. [41], obejmującej 118 badań. Dowiedli, że pacjenci o genotypie DD cechują się o 25% większym ryzykiem CAD. Analiza podgrup wykazała jednak, że związek między polimorfizmem ACE a ryzykiem CAD nie dotyczy kobiet, przypadków przedwczesnej CAD, pacjentów z niewielką liczbą klasycznych czynników ryzyka CAD oraz części grup etnicznych i rasowych [41]. Evans i wsp. przeanalizowali polimorfizm ACE u pacjentów zmarłych z powodu CAD. Badania wykazały znacznie częstsze występowanie allelu D u tych pacjentów, w porównaniu do osób z grupy kontrolnej, dobranej pod względem wieku i płci [9]. Borzyszkowska i wsp. wykazali istnienie związku między polimorfizmem ACE a angiograficznym zaawansowaniem CAD, ale tylko w podgrupie mężczyzn z wysokim całkowitym stężeniem cholesterolu [4].

Wiele dużych, prospektywnych badań i metaanaliz podważa te doniesienia. Metaanaliza Agerholm-Larsen i wsp. wykazała, że przy uwzględnieniu wyłącznie dużych badań, polimorfizm ACE typu I/D nie ma wpływu na rozwój CAD i występowanie zawału serca [2]. Do podobnych wniosków doszli Lindpainter i wsp. Wyniki ich badań sugerują, iż nie istnieje bezpośredni związek między polimorfizmem ACE a CAD [18].

Wykazano także związek między polimorfizmem I/D a występowaniem czynników ryzyka CAD. Riera-Fontuny i wsp. zbadali zależność między polimorfizmem I/D, CAD, otyłością i odkładaniem tłuszczu trzewnego. Wyniki ich badań wykazały, że pacjenci z genotypem II mają mniejsze predyspozycje do otyłości, a także odkładania tłuszczu w okolicach brzucha niż pacjenci z genotypem DD [29]. Związek między polimorfizmem w genie kodującym ACE a nadciśnieniem omówiono w następujących rozdziałach.

Niejednoznaczność wniosków płynących z powyższych badań wynika prawdopodobnie z różnic genetycznych i etnicznych badanych populacji [33]. Niejednorodność wyników badań analizujących związek między CAD a polimorfizmem I/D w genie kodującym ACE może być także spowodowana różnicami w projektach badań oraz znacznym odsetkiem badań o niskiej liczebności, charakteryzujących się dużym ryzykiem otrzymania wyników fałszywie negatywnych i fałszywie pozytywnych. Nie ma więc jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o związek polimorfizmu ACE z ryzykiem CAD. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań można wywnioskować, że allel D nie musi być bezpośrednim czynnikiem ryzyka rozwoju CAD, ale jego współwystępowanie z innymi czynnikami ryzyka, szczególnie w pewnych podgrupach pacjentów, może predysponować do zachorowania lub cięższego przebiegu choroby.

## RESTENOZA W STENCIE

Od czasu wprowadzenia angioplastyki balonowej, restenoza stała się poważnym problemem klinicznym. Wprowadzenie stentu metalowego (bare-metal stent - BMS) oraz stentów uwalniających leki (drug-eluting stent - DES) ograniczyło wprawdzie częstość występowania nawrotu zwężenia w tętnicach wieńcowych, jednak pozostaje nadal istotnym ograniczeniem dla długoterminowej skuteczności przezskórnej interwencji wieńcowej (percutaneous coronary intervention - PCI) [26]. Patofizjologiczne podstawy rozwoju restenozy poznano tylko częściowo. Znanych jest kilkanaście czynników ryzyka restenozy w stencie, m.in. związanych z charakterystyką kliniczną pacjentów, tj. cukrzyca, wiek, nadciśnienie, palenie tytoniu [23, 35] oraz czynniki angiograficzne – długość stentowanej zmiany, mała średnica naczynia, czy też czynniki proceduralne i okołozabiegowe np. wykonanie lub brak predylatacji, rodzaj lub długość użytych stentów [23, 24]. Jedynie około 30% zmienności występowania restenozy można wytłumaczyć istnieniem wyżej wymienionych czynników, a więc stale poszukuje się nowych czynników ryzyka, w tym czynników genetycznych mogących mieć znaczny wpływ na rozwój restenozy [26]. Patomechanizm powstawania restenozy w stencie obejmuje m.in. aktywację układu renina-angiotensyna, lokalny stan zapalny oraz proliferację neointymy pod wpływem czynników wzrostu, na których syntezę ma wpływ m.in. angiotensyna II [10, 23, 25]. Stąd też I/D w genie kodującym ACE jest najczęściej badanym w tym kontekście polimorfizmem.

Opublikowano już kilkadziesiąt badań dotyczących wpływu polimorfizmu ACE na częstość powstawania restenozy po angioplastyce balonowej i PCI z użyciem stentu, jednak ich wyniki są niejednoznaczne. Zostały podsumowane w pięciu opublikowanych metaanalizach [1, 15, 26, 36]. Wyniki dwóch pierwszych, przeprowadzonych przez Kitsios i wsp. i Agema i wsp. wskazały na brak istotnego związku między polimorfizmem ACE a ryzykiem restenozy w stencie [1, 15]. Następne metaanalizy przeprowadzone w latach 2013-2015 wykazały, że genotyp DD istotnie zwiększa ryzyko restenozy u pacjentów poddawanych PCI z implantacją stentu [20, 22, 26], jednak warto zauważyć, że obejmowały prawie wyłącznie małe badania cechujące się dużym ryzykiem wyników fałszywie pozytywnych, a wyniki części badań, w których nie wykazano związku między polimorfizmem ACE a restenozą nie zostały prawdopodobnie nigdy opublikowane [14]. Jedyne, przeprowadzone do tej pory duże badanie, z prospektywnym follow-upem angiograficznym wykazało brak zależności między I/D a ryzykiem restenozy [16]. Wyniki te są zgodne z wynikami badania przeprowadzonego w naszym ośrodku [24]. Nie jest znany wpływ polimorfizmu ACE na ryzyko restenozy w DES, cechujących się nieco innym mechanizmem powstawania restenozy [14], ponieważ prawie wszystkie opublikowane do tej pory badania obejmowały wyłącznie pacjentów, u których wszczepiono BMS.

Podsumowując, wpływ polimorfizmu I/D na powstawanie restenozy w stencie nie jest dokładnie rozpoznany, a dowody na jego istotną rolę w procesie restenozy pochodzą głównie z badań o niewielkiej liczbie analityzowanych grup pacjentów.

### MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW

Migotanie przedsionków (AF) jest najczęstszym typem arytmii, w patogenezie tego schorzenia duży wpływ mają czynniki genetyczne. Zwiększona ekspresja ACE w tkance przedsionków u pacjentów z AF wskazuje na udział układu RAAS w przebiegu tej choroby. Układ ten wpływa na przebudowę strukturalną i elektryczną serca [39].

Dane pochodzące z metaanalizy przeprowadzonej przez Liu i wsp. dowodzą, że istnieje silny związek między polimorfizmem I/D a ryzykiem wystąpienia AF u pacjentów z towarzyszącym nadciśnieniem, jednak w pozostałych grupach pacjentów związek ten nie jest już tak jednoznaczny [19]. Badanie Zhanga i wsp. wykazało ponadto, że u pacjentów z idiopatycznym AF, polimorfizm ACE warunkuje większe wymiary lewego przedsionka – będącego jednocześnie czynnikiem ryzyka AF. W badaniu tym genotyp DD zwiększał także ryzyko nawrotu AF po zabiegu ablacji [39].

W badaniu Watanabe i wsp. wykazano wydłużenie załamka P i odstępu PQ w badaniu EKG u pacjentów z genotypem DD i napadowym AF, co również wskazuje na wpływ układu RAAS na wzmoczoną przebudowę

układu przewodzącego bodźce i zmianę elektrofizjologii serca u osób z AF. Terapia oparta na modulacji układu RAAS może więc być skuteczna w zapobieganiu zaburzeń przewodzenia u osób z migotaniem przedsionków [37].

Darbar i wsp. wykazali, iż polimorfizm ACE wpływa na skuteczność leczenia lekami antyarytmicznymi. Osoby z allelem D w układzie zarówno homo- jak i heterozygotycznym (DD oraz DI) znacząco słabiej odpowiadają na terapię lekami antyarytmicznymi. Badania te sugerują, iż określenie genotypu pacjenta może pomóc w wyborze właściwego leczenia [6].

### NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Wpływ polimorfizmu ACE był również szeroko badany w odniesieniu do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze jest chorobą uwarunkowaną wieloczynnikowo, na której rozwój wpływają zarówno czynniki środowiskowe (w 50-70%), jak i genetyczne [17]. ACE jest podstawowym elementem systemu RAAS, którego najważniejszym zadaniem jest regulacja ciśnienia krwi i zachowanie homeostazy sodu w organizmie. ACE inaktywuje bradykininę, która rozszerza naczynia oraz katalizuje przemianę angiotensyny I w angiotensynę II. Angiotensyna II jest wazoaktywnym oktapeptydem, który wiąże się do naczyniowych receptorów AT1, powodując skurcz naczyń, wzmacnia również wydzielanie aldosteronu z kory nadnerczy oraz noradrenaliny z zakończeń nerwów współczulnych, podnosząc ciśnienie krwi. Tak jak wspomniano wyżej, osoby z genotypem DD cechują się wyższym osoczym stężeniem ACE niż osoby z genotypem II, natomiast osoby z genotypem ID mają pośrednie stężenie ACE w osoczu [36]. Nietrudno wywnioskować, iż genotyp DD może predysponować do rozwoju nadciśnienia, co potwierdzają liczne badania.

W metaanalizie obejmującej 67 badań, a w nich 21 058 pacjentów z populacji chińskiej, udało się wykazać związek między występowaniem genotypu DD, a zwiększonym ryzykiem nadciśnienia. Objęte badaniem osoby należały do 56 różnych grup etnicznych, a związek między genotypem DD a zachorowaniem udało się wykazać tylko w niektórych z tych grup. Wykazano bowiem, że częstość występowania alleli D i I jest zależna od grupy etnicznej. Duża różnorodność etniczna utrudnia więc wyciąganie zdecydowanych wniosków, a wyniki badań w różnych populacjach są sprzeczne [17].

Ponadto istnieją badania, których celem była ocena, czy polimorfizm ACE może być czynnikiem predykcyjnym skuteczności leczenia inhibitorami ACE. Wyniki tych badań wskazują, iż u osób z genotypem DD inhibitory ACE wykazują większy spadek ciśnienia krwi, niż u osób z genotypem II bądź I/D, co potwierdzili m.in. Heidari i wsp. w badaniu przeprowadzonym w jednolitej etnicznej malajskiej populacji, po rocznym leczeniu pacjentów lizynoprylem i enalaprylem [13]. Natomiast badanie Zivko i wsp. dowiodło, że u pacjentów z genotypem DD

chorujących na nadciśnienie tętnicze, inhibitory ACE wykazują znacznie skuteczniejsze działanie przeciwko rozwojowi proteinurii, niż w przypadku genotypu II lub I/D [42].

Badano również wpływ polimorfizmu ACE na rozwój nadciśnienia złośliwego. Nie poznano jeszcze przyczyn przejścia nadciśnienia pierwotnego w postać złośliwą. Wiele danych wskazuje jednak na znaczny wpływ stężenia reniny i angiotensyny II w genezie tej choroby, gdyż stężenia reniny i angiotensyny są wyższe u osób z nadciśnieniem złośliwym. Nagłe skoki ciśnienia krwi spowodowane noradrenaliną i angiotensyną II, mogą powodować histologiczne zmiany w ścianach naczyń, typowe dla nadciśnienia złośliwego. Nadciśnienie złośliwe charakteryzuje się uszkodzeniem śródbłonka i proliferacją komórek warstwy środkowej i wewnętrznej naczynia, rozrostem śródbłonka i nekrozą włóknikową. Zaobserwowana klinicznie częstsza zapadalność na nadciśnienie złośliwe w pewnych grupach etnicznych pozwoliła sądzić o możliwej genetycznej przyczynie tego zjawiska. Wykazano, iż genotyp DD występuje częściej u osób chorujących na nadciśnienie złośliwe niż u osób z nadciśnieniem pierwotnym. Badanie polimorfizmu ACE pozwalałoby więc na wczesne wykrycie osób predysponowanych do rozwoju nadciśnienia złośliwego [8].

## NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Mimo że głównymi czynnikami ryzyka HF są miażdżyca naczyń wieńcowych i nadciśnienie, także czynniki genetyczne pełnią ważną rolę w patogenezie tego schorzenia. Polimorfizm w genie kodującym ACE – głównym enzymie układu RAAS, może zatem odgrywać istotną rolę w genetycznym podłożu HF. ACE przez wzrost stężenie aldosteronu, wpływa w dużym stopniu zarówno na serce, jak i układ krążenia. Nasila retencję sodu i wody w organizmie, wzmaga wydalanie potasu i magnezu, a także stymuluje włóknienie mięśnia sercowego, prowadzi do skurczu naczyń krwionośnych, dodatkowo upośledzając odruch z baroreceptorów oraz wzmacniając działania katecholamin [5].

W metaanalizie badań sprawdzających związek między polimorfizmem ACE a ryzykiem rozwoju HF, sporządzonej przez Bai i wsp. nie wykazano istotnej korelacji. Związku nie wykryto także w podgrupach analizowanych pod względem etiologii choroby i pochodzenia pacjentów [3].

Schut i wsp. badając grupę pacjentów z nadciśnieniem wykazali istotny związek między obecnością allelu D a podwyższonym ryzykiem HF jedynie u chorych ze średnim lub ciężkim nadciśnieniem. Może to nasuwać wnioski, że allel D wpływa na rozwój HF jedynie w tej podgrupie pacjentów [32].

Związek polimorfizmu ACE z odpowiedzią na terapię inhibitorami ACE w zastoinowej HF został przeanalizowany przez McNamara i wsp. Wyniki ich badań wskazują, iż duże dawki inhibitorów ACE zmniejszają niekorzystny wpływ allelu D na przebieg choroby, a korzyści płynące ze stosowania beta-blokerów i inhibitorów ACE są największe u pacjentów z genotypem DD. Oznaczenie genotypu ACE może zatem pomóc w lepszym określeniu terapii dla pacjentów z HF [21].

Wiele badań wykazuje, że u różnych osób system RAAS nie jest w jednakowy sposób hamowany podczas terapii inhibitorami ACE. Uważa się, że nawet do 20% pacjentów z przewlekłą HF, ma podniesione stężenia aldosteronu w osoczu, mimo długotrwałego podawania inhibitorów ACE. Cicoira i wsp. starali się przeanalizować potencjalny wpływ polimorfizmu ACE na tzw. „ucieczkę aldosteronową”. Według ich badań „ucieczka aldosteronowa” występuje zdecydowanie częściej u pacjentów z genotypem DD, niż ID czy II. Wyniki tych badań mogłyby pomóc zoptymalizować terapię tych pacjentów, którzy bardziej skorzystaliby z leczenia antagonistami aldosteronu, antagonistami receptora angiotensyny II lub z połączenia tych dwóch leków [5].

Na podstawie cytowanych badań, można wnioskować, że polimorfizm genu ACE nie ma bezpośredniego wpływu na rozwój HF, może odgrywać jednak istotną rolę przy doborze odpowiedniej terapii i jej skutecznym prowadzeniu.

## PODSUMOWANIE

Zgodnie z danymi zawartymi w bazie MEDLINE, w ciągu ostatnich lat przeprowadzono ponad tysiąc osiemset badań poszukujących związku między polimorfizmem ACE a licznymi chorobami, głównie skupiając się na schorzeniach układu sercowo-naczyniowego. Mimo olbrzymiego zainteresowania naukowców polimorfizmem genu ACE, jako markerem schorzeń układu krążenia, dotychczasowe badania nie zawsze dały jednoznacznej odpowiedzi, iż choroby sercowo-naczyniowe często są determinowane zarówno genetycznie jak i środowiskowo, a częstość występowania alleli ACE jest zmienna wśród różnych populacji etnicznych, doprowadza to do znacznych różnic a nawet sprzeczności w otrzymanych wynikach. Znacznie utrudnia to porównywanie wyników i wyciąganie z nich jednoznacznych wniosków. Nadzieją na znalezienie genetycznych markerów stały się badania asocjacyjne całego genomu, których liczba znacznie wzrosła w ostatnich kilku latach. Być może to właśnie one wyjaśnią wkrótce skomplikowane powiązania między dziedzicznością chorób a genomem.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Agema W.R., Jukema J.W., Zwinderman A.H., van der Wall E.E.: A meta-analysis of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and restenosis after percutaneous transluminal coronary revascularization: evidence for publication bias. *Am. Heart J.*, 2002; 144: 760-768
- [2] Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A.: ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000; 20: 484-492
- [3] Bai Y., Wang L., Hu S., Wei Y.: Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. *Mol. Cell. Biochem.*, 2012; 361: 297-304
- [4] Borzyszkowska J., Stanisławska-Sachadyn A., Wirtwein M., Sobiczewski W., Cieciewicz D., Targonski R., Gruchala M., Rynkiewicz A., Limon J.: Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with severity of coronary artery disease in men with high total cholesterol levels. *J. Appl. Genet.*, 2012; 53: 175-182
- [5] Ciccoira M., Zanolla L., Rossi A., Golia G., Franceschini L., Cabrini G., Bonizzato A., Graziani M., Anker S.D., Coats A.J., Zardini P.: Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 37: 1808-1812
- [6] Darbar D., Motsinger A.A., Ritchie M.D., Gainer J.V., Roden D.M.: Polymorphism modulates symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy in patients with lone atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2007; 4: 743-749
- [7] Erdős E.G.: Conversion of angiotensin I to angiotensin II. *Am. J. Med.*, 1976; 60: 749-759
- [8] Espinel E., Tovar J.L., Borrellas J., Piera L., Jardi R., Frias F.R., Armadans L., Bachs A.G.: Angiotensin-converting enzyme i/d polymorphism in patients with malignant hypertension. *J. Clin. Hypertens.*, 2005; 7: 11-17
- [9] Evans A.E., Poirier O., Kee F., Lecerf L., McCrum E., Falconer T., Crane J., O'Rourke D.F., Cambien F.: Polymorphisms of the angiotensin-converting-enzyme gene in subjects who die from coronary heart disease. *Q. J. Med.*, 1994; 87: 211-214
- [10] Fernandez-Alfonso M.S., Martorana P.A., Licka I., van Even P., Trobisch D., Schölkens B.A., Paul M.: Early induction of angiotensin I-converting enzyme in rat carotid artery after balloon injury. *Hypertension*, 1997; 30: 272-277
- [11] Ferrario C.M., Ahmad S., Nagata S., Simington S.W., Varagic J., Kon N., Dell'Italia L.J.: An evolving story of angiotensin-II-forming pathways in rodents and humans. *Clin. Sci.*, 2014; 126: 461-469
- [12] Häupl T., Zimmermann M., Kalus U., Yürek S., Koscielny J., Hoppe B.: Angiotensin converting enzyme intron 16 insertion/deletion genotype is associated with plasma C-reactive protein concentration in uteroplacental dysfunction. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2015; 16: 422-427
- [13] Heidari F., Vasudevan R., Mohd Ali S.Z., Ismail P., Etamad A., Pishva S.R., Othman F., Abu Bakar S.: Association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene among Malay male hypertensive subjects in response to ACE inhibitors. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.*, 2015; 16: 872-879
- [14] Jukema J.W., Verschuren J.J., Ahmed T.A., Quax P.H.: Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2011; 9: 53-62
- [15] Kitsios G., Zintzaras E.: ACE (I/D) polymorphism and response to treatment in coronary artery disease: a comprehensive database and meta-analysis involving study quality evaluation. *BMC Med. Genet.*, 2009; 10: 50
- [16] Koch W., Kastrati A., Mehilli J., Böttiger C., von Beckerath N., Schömig A.: Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is not associated with restenosis after coronary stent placement. *Circulation*, 2000; 102: 197-202
- [17] Li Y.: Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and essential hypertension in the Chinese population: a meta-analysis including 21,058 participants. *Intern. Med. J.*, 2012; 42: 439-444
- [18] Lindpaintner K., Pfeiffer M.A., Kreutz R., Stampfer M.J., Grodstein F., LaMotte F., Buring J., Hennekens C.H.: A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 706-711
- [19] Liu T., Korantzopoulos P., Xu G., Shehata M., Li D., Wang X., Li G.: Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*, 2011; 13: 346-354
- [20] Luo R., Li X., Wang Y., Li Y., Deng Y., Wan Y., Jiang Z., Hua W., Wu X.: The influence of Angiotensin converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms on hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS One*, 2013; 8: e77030
- [21] McNamara D.M., Holubkov R., Postava L., Janosko K., MacGowan G.A., Mathier M., Murali S., Feldman A.M., London B.: Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004; 44: 2019-2026
- [22] Miao H.W., Gong H.: Association of ACE insertion or deletion polymorphisms with the risk of coronary restenosis after percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.*, 2015; 16: 844-850
- [23] Osadnik T., Strzelczyk J., Bujak K., Reguła R., Wasilewski J., Fronczek M., Kurek A., Gawlita M., Gonera M., Gierlotka M., Lekston A., Hawranek M., Myrda K., Wiczkowski A., Ostrowska Z. i wsp.: Functional polymorphism rs710218 in the gene coding GLUT1 protein is associated with in-stent restenosis. *Biomark. Med.*, 2015; 9: 743-750
- [24] Osadnik T., Strzelczyk J.K., Fronczek M., Bujak K., Reguła R., Gonera M., Gawlita M., Kurek A., Wasilewski J., Lekston A., Gierlotka M., Hawranek M., Ostrowska Z., Wiczkowski A., Poloński L. i wsp.: Relationship of the rs1799752 polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and the rs699 polymorphism of the angiotensinogen gene to the process of in-stent restenosis in a population of Polish patients with stable coronary artery disease. *Adv. Med. Sci.*, 2016; 61: 276-821
- [25] Osadnik T., Strzelczyk J.K., Reguła R., Bujak K., Fronczek M., Gonera M., Gawlita M., Wasilewski J., Lekston A., Kurek A., Gierlotka M., Trzeciak P., Hawranek M., Ostrowska Z., Wiczkowski A. i wsp.: The relationships between polymorphisms in genes encoding the growth factors TGF- $\beta$ 1, PDGFB, EGF, bFGF and VEGF-A and the restenosis process in patients with stable coronary artery disease treated with bare metal stent. *PLoS One*, 2016; 11: e0150500
- [26] Pan Y., Wang F., Qiu Q., Ding R., Zhao B., Zhou H.: Influence of the angiotensin converting enzyme insertion or deletion genetic variant and coronary restenosis risk: evidence based on 11,193 subjects. *PLoS One*, 2013; 8: e83415
- [27] Patel R.S., Ye S.: Genetic determinants of coronary heart disease: new discoveries and insights from genome-wide association studies. *Heart*, 2011; 97: 1463-1473
- [28] Remková A., Remko M.: The role of renin-angiotensin system in prothrombotic state in essential hypertension. *Physiol. Res.*, 2010; 59: 13-23
- [29] Riera-Fortuny C., Real J.T., Chaves F.J., Morales-Suárez-Varela M., Martínez-Triguero M.L., Morillas-Ariño C., Hernández-Mijares A.: The relation between obesity, abdominal fat deposit and the

angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism and its association with coronary heart disease. *Int. J. Obes.*, 2005; 29: 78-84

[30] Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Sobrier 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

[31] Sayed-Tabatabaei F.A., Oostra B.A., Isaacs A., Van Duijn C.M., Witteman J.C.: ACE polymorphisms. *Circ. Res.*, 2006; 98: 1123-1133

[32] Schut A.F., Bleumink G.S., Stricker B.H., Hofman A., Witteman J.C., Pols H.A., Deckers J.W., Deinum J., van Duijn C.M.: Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the risk of heart failure in hypertensive subjects. *Eur. Heart J.*, 2004; 25: 2143-2148

[33] van Bockxmeer F.M., Mamotte C.D., Burke V., Taylor R.R.: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and premature coronary heart disease. *Clin. Sci.*, 2000; 99: 247-521

[34] van Ginkel S., Ruoss S., Valdivieso P., Degens H., Waldron S., de Haan A., Flück M.: ACE inhibition modifies exercise-induced pro-angiogenic and mitochondrial gene transcript expression. *Scand. J. Med. Sci. Sports.*, 2016; 26: 1180-1187

[35] Verschuren J.J., Trompet S., Sampietro M.L., Heijmans B.T., Koch W., Kastrati A., Houwing-Duistermaat J.J., Slagboom P.E., Quax P.H., Jukema J.W.: Pathway analysis using genome-wide association study data for coronary restenosis - a potential role for the PARVB gene. *PLoS One*, 2013; 8: e70676

[36] Wang S., Dai Y., Chen L., Dong Z., Chen Y., Li C., Zhong X., Lin W., Zhang J.: Genetic polymorphism of angiotensin converting enzyme and risk of coronary restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasties: evidence from 33 cohort studies. *PLoS One*, 2013; 8: e75285

[37] Watanabe H., Kaiser D.W., Makino S., MacRae C.A., Ellinor P.T., Wasserman B.S., Kannankeril P.J., Donahue B.S., Roden D.M., Darbar D.: ACE I/D polymorphism associated with abnormal atrial and atrioventricular conduction in lone atrial fibrillation and structural heart disease: Implications for electrical remodeling. *Heart Rhythm*, 2009; 6: 1327-1332

[38] Williams R.R., Hunt S.C., Heiss G., Province M.A., Bensen J.T., Higgins M., Chamberlain R.M., Ware J., Hopkins P.N.: Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am. J. Cardiol.*, 2001; 87: 129-135

[39] Zhang X.L., Wu L.Q., Liu X., Yang Y.Q., Tan H.W., Wang X.H., Zhou L., Jiang W.F., Li Z.: Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D and CYP11B2 gene -344T/C polymorphisms with lone atrial fibrillation and its recurrence after catheter ablation. *Exp. Ther. Med.*, 2012; 4: 741-747

[40] Zhou L., Xi B., Wei Y., Shen W., Li Y.: Meta-analysis of the association between the insertion/deletion polymorphism in ACE gene and coronary heart disease among the Chinese population. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.*, 2012; 13: 296-304

[41] Zintzaras E., Raman G., Kitsios G., Lau J.: Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphic variant as a marker of coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*, 2008; 168: 1077-1089

[42] Zivko M., Kusec R., Galesić K.: Impact of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on proteinuria and arterial hypertension. *Coll. Antropol.*, 2013; 37: 765-770

---

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.