

# Polymorfizmus ACE génu u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním na podklade dilatáčnej kardiomyopatie

EVA GONCALVESOVÁ, PATRIK PALACKA, <sup>1</sup>BEATA SEDLÁKOVÁ,  
<sup>1</sup>DANA JURKOVIČOVÁ, <sup>1</sup>OLGA KRÍŽANOVÁ  
Bratislava, Slovenská republika

GONCALVESOVÁ E, PALACKA P, SEDLÁKOVÁ B, JURKOVIČOVÁ D, KRÍŽANOVÁ O. Polymorfizmus ACE génu u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním na podklade dilatáčnej kardiomyopatie. *Cardiol* 2005;14(6):296–300

Viacere publikované štúdie uvádzajú vzťah medzi genotypom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE genotyp) a rizikom rozvoja niektorých ochorení srdcovocievneho systému.

**Ciele:** Zistiť frekvenciu ACE genotypov u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním pri dilatáčnej kardiomyopatii a analyzovať ich vzťah k funkčným a morfológickým charakteristikám myokardu, terapii a vývoju ochorenia.

**Pacienti a metódy:** Vyšetřili sme 70 pacientov (61 mužov vo veku  $47,5 \pm 10,3$  a 9 žien vo veku  $53,0 \pm 13,3$  rokov) s pokročilým srdcovým zlyhávaním na podklade dilatáčnej kardiomyopatie. 56 chorých (80,0 %) užívalo ACE inhibítor (ACE-I), 16 (22,9 %) blokátor receptora 1 pre angiotenzín II, 61 (87,1 %) betablokátor a 43 (61,4 %) spironolaktón. I/D polymorfizmus ACE génu bol vyšetřený polymerázovou reťazovou reakciou. V troch skupinách pacientov s genotypmi DD, ID a II sme porovnali výskyt nasledujúcich parametrov: dávka ACE inhibítora, výskyt kašľa ako nežiaduceho účinku liečby ACE inhibítorom, vybrané parametre systolickej a diastolickej funkcie ľavej komory, spotreba kyslíka na vrchole záťaže a čas, ktorý uplynul od klinickej manifestácie s určením diagnózy srdcového zlyhávania do dňa hospitalizácie s úvahou o potrebe transplantácie srdca.

**Výsledky:** Zistili sme významné rozdiely vo výskyte ACE genotypov u pacientov so srdcovým zlyhávaním pri dilatáčnej kardiomyopatii v porovnaní s bežnou slovenskou populáciou – frekvencia genotypu DD bola v súbore chorých vyššia (37,1 % vs. 23,3 %;  $p = 0,02$ ). U pacientov s genotypom II v porovnaní s pacientmi s genotypom DD bol čas, ktorý uplynul od stanovenia diagnózy do hospitalizácie s úvahou o potrebe riešenia ochorenia transplantáciou srdca dvojnásobne kratší ( $37,3 \pm 32,5$  vs.  $76,8 \pm 72,1$  mesiacov;  $p = 0,02$ ). Nezistili sme významné rozdiely v ostatných sledovaných parametroch medzi skupinami pacientov rozdelených podľa ACE genotypu.

**Záver:** Pacienti s pokročilým chronickým srdcovým zlyhávaním pri dilatáčnej kardiomyopatii sa od bežnej populácie odlišujú vyšším zastúpením genotypu DD. Predbežné výsledky naznačujú, že II genotyp pacientov s dilatáčnou kardiomyopatiou disponuje k rýchlejšej progresii ochorenia. Tieto skutočnosti však vyžadujú verifikovanie v prospektívnych štúdiách.

**Kľúčové slová:** ACE polymorfizmus – srdcové zlyhávanie – dilatáčna kardiomyopatia

GONCALVESOVA E, PALACKA P, SEDLAKOVA B, JURKOVICOVA D, KRIZANOVA O. Polymorphism of the ACE gene in patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Cardiol* 2005;14(6):296–300

Association between the ACE genotype and the risk of development of cardiovascular system disease has been reported.

**Aims:** To describe the frequency of ACE genotypes in patients with chronic heart failure in dilated cardiomyopathy and analyse their relation to functional and morphological characteristics of the myocardium, therapy and development of the disease.

**Patients and method:** We examined 70 patients (61 men aged of  $47,5 \pm 10,3$  and 9 women aged of  $53,0 \pm 13,3$  years) with advanced heart failure due to dilated cardiomyopathy. An ACE inhibitor (ACE-I) was taken by 56 patients (80,0%), 16 patients (22,9%) took a receptor 1 blocker for angiotensin II, 61 patients (87,1%) took a betablocker and 43 patients (61,4%) spironolactone. I/D polymorphism of the ACE gene was examined by polymerase chain reaction. In the three groups of patients with the genotype DD, ID and II the occurrence of the following parameters was compared: doses of ACE inhibitor, occurrence of coughing as an adverse effect of the treatment, selected parameters of systolic and diastolic left ventricular function, oxygen consumption at peak load and the time from the clinical manifestation heart failure to confirmation of the day of hospital admission with the intention of heart transplantation.

**Results:** Significant differences were found in the occurrence of ACE genotypes in patients with heart failure in dilated cardiomyopathy as compared with the general Slovak population – the frequency of genotype DD was higher in heart failure patients (37,1% vs. 23,3%;  $p = 0,02$ ). In patients with genotype II compared with patients with genotype DD the time elapsed from diagnosis to hospitalization with the intention of heart transplantation was twice as short ( $37,3 \pm 32,5$  vs.  $76,8 \pm 72,1$  months;  $p = 0,02$ ). Significant differences were not detected in further parameters between groups of patients divided according to the ACE genotype.

**Conclusion:** Patients having advanced chronic heart failure in dilated cardiomyopathy differ from the general population by the higher occurrence of genotype DD. Preliminary results show that patients with genotype II with dilated cardiomyopathy have an inclination to faster progression of the disease. However, these results need to be verified in prospective studies.

**Key words:** ACE polymorphism – Heart failure – Dilated cardiomyopathy

Z Oddelenia zlyhávania a transplantácie srdca Slovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb v Bratislave a <sup>1</sup>Ústavu molekulárnej fyziológie a genetiky, SAV v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 18. júla 2005, prijaté dňa 16. septembra 2005

**Adresa pre korešpondenciu:** Doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc., Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, SÚSCH, Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, e-mail: goncal@susch.sk

Experimentálne práce, ako aj rozsiahle klinické štúdie ukazujú, že angiotenzín II (ANG II) má významnú úlohu v etiopatogenéze mnohých ochorení kardiovaskulárneho systému. Kľúčovú úlohu v jeho syntéze má enzým konvertujúci angiotenzín (ACE), ktorý katalyzuje

odštiepenie dvoch aminokyselín z angiotenzínu I pri vzniku biologicky vysoko účinného ANG II, a súčasne sa zúčastňuje na degradácii bradykinínu (1). Gén pre ACE je lokalizovaný na chromozóme 17. Rigat a spol. (2) v roku 1990 opísali jeho génový polymorfizmus, ktorý sa zakladá na prítomnosti, respektíve neprítomnosti (inzercii/deleícii, I/D) 257 definovaných párov báz na intróne 16. Z tohto hľadiska je možná existencia troch genotypov – DD, ID alebo II. Neskôr sa zistilo, že koncentrácia a aktivita ACE sa spájajú s polymorfizmom jeho génu. Danser a spol. (3) uvádzajú zvýšenú aktivitu ACE v myokarde nositeľov D alely. Iní autori (4) zistili, že I/D polymorfizmus môže zodpovedať za 50 % interindividuálnej variability v aktivite sérového ACE. Tieto pozorovania boli inšpiráciou pre množstvo prác, ktoré sa snažia definovať vzťah medzi polymorfizmom ACE génu a ochoreniami srdcovocievneho systému.

Cieľom predkladanej štúdie bolo zistiť výskyt ACE genotypov (DD, ID, II) u chorých s pokročilým srdcovým zlyhávaním (SZ) na podklade dilatanej kardiomyopatie (DKMP) a analyzovať vzťah ACE genotypu k dávkam ACE inhibítorov (ACE-I), výskytu kašľa indukovaného ACE-I, vybraným parametrom systolickej a diastolickej funkcie ľavej srdcovej komory, spotrebe kyslíka na vrchole záťaže a časového intervalu, ktorý uplynul od klinickej manifestácie s určením diagnózy SZ do dňa hospitalizácie s úvahou o potrebe transplantácie srdca (HTx).

### Súbor pacientov a metódy

Analyzovali sme súbor 70 pacientov, hospitalizovaných na Oddelení zlyhávania a transplantácie srdca (OZaT) SÚSCH v Bratislave pre chronické srdcové zlyhávanie (CHSZ) na podklade DKMP. Diagnóza sa určila na základe štandardných echokardiografických charakteristík dilatanej kardiomyopatie. Všetci pacienti mali normálny obraz koronárnych tepien pri koronárnej angiografii. Chorých odosielali na hospitalizáciu regionálni odborní lekári ako potenciálnych kandidátov transplantácie srdca (HTx). Základná charakteristika súboru je uvedená v **tabulke 1**. ACE-I užívalo 56 (80,0 %) pacientov, 16 (22,9 %) blokátor receptora 1 pre angiotenzín II (ARB), 61 (87,1 %) betablokátor a 43 (61,4 %) spironolaktón. Arteriálna hypertenzia v predchorobí bola prítomná u 30 pacientov (42,9 %).

ACE genotypy sa vyšetrovali metódou PCR. Použili sa priemery umožňujúce detekciu 490 bp fragmentu génomovej DNA zodpovedajúcej alele I a 190 bp fragmentu zodpovedajúcej alele D, podľa metódy z predchádzajúcej práce (5).

**Tabuľka 1** Základná charakteristika súboru chorých

**Table 1** Basic characteristic of patients

Celkový počet (Total number) (n)	70
Muži (Males) (n)	61
Vek (roky) (Age in years)	47,5 ± 10,3
Ženy (Females) (n)	9
Vek (roky) (Age in years)	53,0 ± 13,3
TK (BP) (systola/diastola ± sd) (mmHg)	105 ± 10,1/74 ± 6,3
Srdcová frekvencia (Heart rate) (min <sup>-1</sup> )	82,3 ± 18,3
Funkčná trieda (NYHA) (NYHA class)	2,9 ± 0,6
EFLK (LVEF) (%)	25,3 ± 8,3
LVEDD (mm)	66,2 ± 7,7
LVEDS (mm)	55,5 ± 9,5
pVO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	20,0 ± 5,7

TK – tlak krvi (BP – Blood pressure), EFLK – ejekčná frakcia ľavej srdcovej komory (LVEF – Left ventricular ejection fraction), LVEDD – koncovodiastolický priemer ľavej komory (Left ventricular diameter in end-diastole), LVEDS – koncovosystolický priemer ľavej komory (Left ventricular diameter in end-systole), pVO<sub>2</sub> – spotreba kyslíka na vrchole záťaže (Peak oxygen consumption)

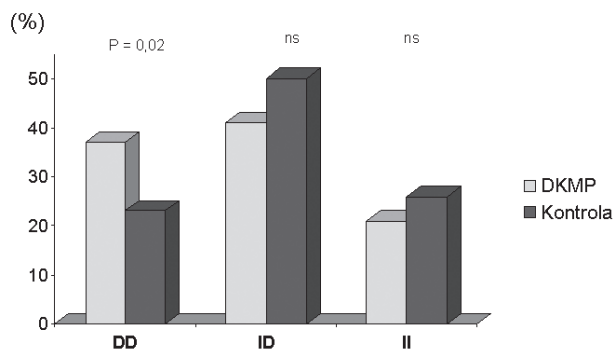
Podľa stanoveného ACE genotypu sme chorých rozdelili do troch skupín – DD, ID a II. Medzi jednotlivými skupinami sme porovnávali hodnoty týchto parametrov:

- Dávku ACE-I, prepočítanú na percentuálny podiel cieľovej dávky v zmysle odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (celková denná dávka u pacienta/cieľová odporúčaná dávka x 100 v %)
- Prítomnosť kašľa pri liečbe ACE-I
- Index koncovodiastolického priemeru ľavej komory (LVEDDI), index koncovosystolického priemeru ľavej komory (LVESDI), ejekčnú frakciu ľavej komory (EFLK) (%), pomerčasnej rýchlosti plnenia LK a rýchlosti plniaceho toku počas systoly predsieni (E/A), deceleračný čas (DT) (ms) rýchleho plnenia ľavej komory. Všetky merania robil ten istý lekár. Meračia a následné kalkulácie sa robili v M mode v súlade s odporúčaniami Americkej spoločnosti pre echokardiografiu (6). Používal sa prístroj HP Sonos 2000
- Spotrebu kyslíka na vrchole záťaže (pVO<sub>2</sub>) (ml/kg/min). Používali sme elektromagneticky brzdený bicyklový ergometer (Ergoline) a 12-zvodové EKG (Schiller). Záťaž sa stupňovito zvyšovala bez prestávok o 20 W každé dve minúty. Pacienti dýchali cez masku do analyzátoru krvných plynov (Oxycon Delta, Jaeger) s následným spracovaním každého vdychu a výdychu
- Čas (mesiace), ktorý uplynul od prvého prejavu srdcového zlyhávania s určením diagnózy DKMP zaznamenatej v zdravotnej dokumentácii, po hospitalizáciu na OZaT SÚSCH v Bratislave

Pri štatistickej analýze sme použili metódy deskriptívnej štatistiky, chí-kvadrátový test a Cruscalov-Wallisov test.

## Výsledky

DD genotyp sme zistili u 26 (37,1 %), ID u 29 (41,4 %) a II u 15 (21,5 %) pacientov. Porovnali sme ACE polymorfizmus u pacientov s DKMP s „bežnou“ slovenskou populáciou (103 zdravých jednotlivcov), ktorých výsledky vyšetrení sú publikované v predchádzajúcej práci autorov tohto článku (5). Pri porovnaní s jednotlivcami bez ochorenia kardiovaskulárneho systému sme v našom súbore chorých zaznamenali vyššiu frekvenciu genotypu DD (37,1 vs 23,3 %,  $p = 0,02$ ) (graf 1).



**Graf 1** Frekvencia jednotlivých ACE genotypov – pacienti s DKMP vs „bežná“ slovenská populácia (modifikované podľa 5)

**Graph 1** ACE genotypes frequency – patients with DKMP vs “general” Slovak population (Modified according to 5)  
DKMP – dilatčná kardiomyopatia (Dilated cardiomyopathy), Kontrola (Controls)

Liečbu ACE-I znášalo 56 (80 %) pacientov. V skupine DD ( $n = 23$ ) bolo 18 pacientov (78,3 %) liečených ACE-I, pričom ich dávky predstavovali  $70,1 \pm 38,7$  % odporúčaných dávok. V skupine ID ( $n = 33$ ) ACE-I dostávalo 27 pacientov (81,8 %); v priemere bolo dávkovanie  $80,8 \pm 46,9$  % odporúčaných dávok. V skupine II ( $n = 14$ ) sa liečili ACE-I 11 pacienti (85,7 %), priemerné dávky predstavovali  $91,7 \pm 43,7$  % odporúčaných dávok. Rozdiely vo frekvencii podávania ACE-I, ani v liečebných dávkach ACE-I neboli medzi jednotlivými skupinami štatisticky významné.

V skupine DD po ACE-I kašľali štyria (17 %), v skupine ID piati (15 %) a v skupine II traja (21 %) pacienti. Rozdiely vo výskyte kašľa neboli významné.

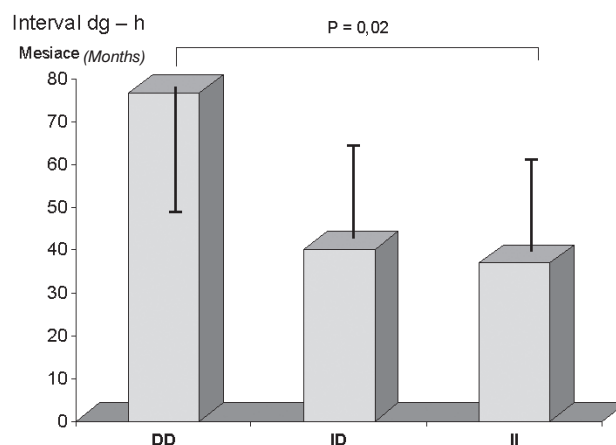
Porovnaním hodnôt indexov koncovo-diastolických (DD skupina  $35,2 \pm 5,9$  mm/m<sup>2</sup>; ID skupina  $34,4 \pm 6,1$  mm/m<sup>2</sup>; II skupina  $35,4 \pm 3,4$  mm/m<sup>2</sup>) a indexov koncovo-systolických priemerov ľavej komory (DD skupina  $31,3 \pm 7,1$  mm/m<sup>2</sup>; ID skupina  $30,9 \pm 6,2$  mm/m<sup>2</sup>; II skupina  $30,8 \pm 5,1$  mm/m<sup>2</sup>) sme zistili iba nesignifikantné rozdiely.

EFLK bola v jednotlivých skupinách (DD vs ID vs II) ( $25,1 \pm 8,9$  % vs.  $25,9 \pm 8,3$  % vs.  $26,5 \pm 7,7$  %). Rozdiely neboli štatisticky významné.

Pomery E/A v troch skupinách podľa ACE genotypu neboli významne rozdielne ( $2,1 \pm 0,9$  vs.  $1,9 \pm 1,0$  vs.  $1,7 \pm 1,1$ ). DT bol v skupine DD  $133,9 \pm 33,6$  ms, v ID  $135,3 \pm 49,1$  ms a v II  $176,2 \pm 62,5$ . Rozdiely sa neukázali ako štatisticky významné ( $p > 0,05$ ).

Spotreba kyslíka na vrchole záťaže ( $pVO_2$ ) bola v jednotlivých skupinách približne rovnaká ( $17,8 \pm 5,8$  ml/kg/min vs.  $20,9 \pm 5,4$  ml/kg/min vs.  $21,4 \pm 5,8$  ml/kg/min) (DD vs ID vs II).

U chorých s CHSZ na podklade DKMP s genotypom DD sme pri porovnaní so skupinou II zistili štatisticky významne dlhší časový interval ( $p < 0,02$ ), ktorý uplynul od diagnostiky DKMP do dňa, kedy boli pacienti prvýkrát hospitalizovaní s úvahou o potrebe riešenia ochorenia HTx ( $76,8 \pm 72,1$  vs  $37,3 \pm 32,5$  mesiacov) (graf 2).



**Graf 2** Porovnanie časového intervalu, ktorý uplynul od diagnostiky DKMP (dg) po deň hospitalizácie (h) s úvahou o terapeutickom riešení ochorenia orgánovou transplantáciou

**Graph 2** Comparison of the time interval elapsed from the diagnosis of DKMP (dg) to the date of hospitalization (h) with intention of therapeutic management of the disease by organ transplantation

## Diskusia

V „bežnej“ slovenskej populácii sa najčastejšie vyskytuje genotyp ID (približne polovica všetkých jedincov) a distribúcia genotypov DD a II je približne 1 : 1 (5). V našom súbore pacientov s DKMP sa tiež najčastejšie vyskytuje genotyp ID (47,1 %), avšak podiel pacientov s genotypom DD je štatisticky vyšší. Tento výsledok je v súlade so záverom, ku ktorému dospeli Reynolds a spol. (7), ktorí zistili vyššie zastúpenie DD genotypu u chorých s kardiálnou insuficienciou na podklade DKMP v porovnaní s kontrolou (donori srdca). Podobne sa vyššia frekvencia alely D pozorovala aj v čínskej populácii pacientov s DKMP v porovnaní so zdravou populáciou (0,76 vs 0,6) (1). Na základe týchto výsledkov možno uva-

žovať, že alela D, respektíve DD genotyp sú asociované s DKMP. Údaje v tomto smere však nie sú jednoznačné a vo viacerých prácach sa tento vzťah nepotvrdil (8, 9).

Porovnaním frekvencie aplikácie ACE-I a celkových denných tolerovaných dávok ACE-I v definovaných skupinách sme nezistili signifikantné rozdiely. McNamara a spol. (10) ukázali, že elimináciu prognosticky nepriaznivých účinkov DD genotypu možno dosiahnuť vyšším dávkovaním ACE inhibítorov. Pri liečbe chronického SZ sa dávky ACE-I titrujú po najvyššie tolerované. Naše výsledky nepotvrdzujú existenciu vzťahu medzi I/D polymorfizmom a toleranciou ACE-I, a teda ACE genotyp zrejme nemá vplyv na úspešnosť ani taktiku terapie ACE-I v rutinej klinickej praxi.

Výskyt kašľa v súvislosti s liečbou ACE-I bol nesignifikantne vyšší v skupine II v porovnaní so skupinou DD (21 % vs. 17 %). Tento výsledok podporuje názor autorov Niu a spol. (11), ktorí uvádzajú možnosť asociácie alely I so zvýšeným rizikom ACE-I indukovaného kašľa. Naše pozorovanie v tomto smere je limitované relatívne malým počtom pacientov.

V priemerných hodnotách LVEDDI a LVESDI v jednotlivých skupinách sme nezaznamenali významné rozdiely. Podľa údajov z dostupnej literatúry sa DD genotyp u pacientov s DKMP (12), ako aj u pacientov po infarkte myokardu (13) spája s nižšími hodnotami EF. V našej práci sme nezistili štatisticky významné rozdiely medzi definovanými skupinami v priemerných hodnotách EF, avšak v skupine DD boli priemerné hodnoty najnižšie ( $25,1 \pm 8,9\%$  vs.  $26,9 \pm 8,3\%$  vs.  $27,0 \pm 7,7\%$ ). Pomer E/A sa v jednotlivých skupinách významne neodlišoval, priemerné hodnoty DT boli v skupine II ( $176,2 \pm 62,5$  ms) vyššie než v skupine DD ( $133,9 \pm 33,6$  ms), rozdiel však nebol štatisticky významný. Neprítomnosť významných rozdielov môže byť zapríčinená predhospitalizačnou selekciou chorých, pretože jedným z najdôležitejších kritérií pre prognózu a poukázanie na hospitalizáciu je ťažká systolická dysfunkcia ľavej komory.

ACE genotyp by mohol súvisieť s pohotovosťou tvoríť angiotenzín II pri fyzickej záťaži, a tým ovplyvňovať  $pVO_2$ . Porovnaním spotreby kyslíka na vrchole záťaže ( $pVO_2$ ) sme nezistili štatisticky významné zmeny, rozdiely medzi jednotlivými skupinami sú minimálne.

Časový interval, ktorý uplynul od stanovenia diagnózy DKMP do dňa, kedy boli pacienti po prvýkrát hospitalizovaní ako potenciálni kandidáti HTx, predstavuje dĺžku obdobia od začiatočného prejavu ochorenia po obdobie, kedy choroba dospela do pokročilého štádia.

Tento časový interval bol u pacientov s genotypom DD v priemere dvakrát dlhší v porovnaní s genotypom II. Väčšina literárnych zdrojov publikovaných v 90. rokoch

minulého storočia považuje za prognosticky nevýhodnú prítomnosť alely D (7, 12, 14). Na základe nášho nálezu však možno konštatovať, že genotyp II zrejme disponuje k rýchlejšej progresii ochorenia do pokročilého štádia SZ. Jedným z možných vysvetlení je, že všetci pacienti v našom súbore boli liečení maximálnymi tolerovanými dávkami ACE-I a väčšina z nich aj betablokátormi, kým v klinických pozorovaniach zo začiatku 90. rokov sa ACE-I a betablokatory používali ojedinele. Práce z posledného obdobia ukazujú, že podávanie ACE-I znižuje dopad prítomnosti D alely a úžitok z ACE-I a betablokátorov je najväčší u chorých s DD genotypom (10).

Ďalšie, čiastočne špekulatívne vysvetlenie tohto neočakávaného nálezu poskytujú poznatky o vplyve DD genotypu na hypertrofiu ľavej komory a aplikácii Laplaceovho zákona. Podľa tohto zákona je napätie v stene komory priamoúmerné polomeru dutiny a nepriamoúmerné hrúbke steny (15). Z prác z posledného obdobia je zrejme, že úroveň napätia steny je jedným z významných signálov pre remodeláciu ľavej komory (15, 16). U jedincov s DD genotypom a rôznymi ochoreniami srdca sa opakovane zistila väčšia hrúbka steny LK, ako aj hmota LK (16, 17, 18), a preto možno predpokladať aj nižšie napätie pri dilatácii dutiny. Jednotlivci s genotypom II majú pravdepodobne menšiu odpoveď na hypertrofické signály, tenšie steny ľavej komory a ich väčšie napätie, čím môže rýchlejšie progredovať SZ. Potvrdenie tejto predstavy je možné len na základe cieľenej prospektívnej štúdie.

## Záver

Pacienti s pokročilým srdcovým zlyhávaním na podklade DKMP majú vyššiu frekvenciu DD genotypu ACE polymorfizmu v porovnaní so zdravou populáciou. V našej práci sa ukázalo, že u chorých s genotypom II a DKMP je rýchlosť progresie z iníciaľných do pokročilých štádií väčšia ako u pacientov s genotypom DD.

## Literatúra

1. Harn HJ, Chang CY, Ho LI, et al. Evidence that polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene may be related to idiopathic dilated cardiomyopathy in the Chinese population. *Biochem Mol Biol Int* 1995;35:1175–1181.
2. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. 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. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995;92:1387–1388.

- 
4. Schunkert H. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and cardiovascular disease. *J Mol Med* 1997;75:867–875.
  5. Križanová O, Obdržálková D, Poláková H, et al. Molecular variants of the renin-angiotensin system components in the Slovak population. *Physiol Res* 1997;46:357–361.
  6. Sahn DJ, Demaria A, Kisslo J, et al. Recommendation regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072–1081.
  7. Reynolds MV, Bristow MR, Bush EW, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1073–1075.
  8. Montgomery HE, Keeling PJ, Goldman JH, et al. Lack of association between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1632–1633.
  9. Sanderson JE, Young RP, Yu CM, et al. Lack of association between insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and end-stage heart failure due to ischemic or idiopathic dilate cardiomyopathy in the Chinese. *Am J Cardiol* 1996;77:1008–1010.
  10. McNamara DM, Holubkov R, Postava L, et al. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2019–2026.
  11. Niu T, Chen X, Xu X, et al. Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and cardiovascular disease: therapeutic implications. *Drugs* 2002;62:977–993.
  12. Candy GP, Skudicky D, Mueller UK, et al. 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.
  13. Akbulut T, Bilsel T, Terzi S, et al. Relationship between ACE gene polymorphism and ischemic chronic heart failure in Turkish population. *Eur J Med Res* 2003;8:247–253.
  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. Mehra R, Uber P. Emergence of laplace therapeutics declaring and to end to “end stage” heart failure. *Congest Heart Fail*,2002;8:228–231.
  16. Margulies KB. Blocking stretch-induced myocardial remodeling. *Circ Res* 2003;93:1020–1022.
  17. Dellgren G, Eriksson MJ, Blange I, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism influences degree of left ventricular hypertrophy and its regression in patients undergoing operation for aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1999;84:909–913.
  18. Nagashima J, Musha H, So T, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on left ventricular remodeling after anteroseptal infarction. *Clin Cardiol* 1999;22:587–590.

Práce je venovaná životnému jubileu  
Prof. MUDr. Juraja Fabiána, DrSc.