

Zmienność rytmu serca a polimorfizm I/D genu konwertazy angiotensyny u chorych z niewydolnością serca

Heart rate variability and angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism in patients with heart failure

Ewa Straburzyńska-Migaj¹, Romuald Ochotny¹, Ewa Chmara²,
Anna Jabłecka², Anna Straburzyńska-Lupa³ i Andrzej Cieśliński¹

¹I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii Akademii Medycznej
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Zakład Fizykoterapii i Odnowy Biologicznej Akademii Wychowania Fizycznego w Poznaniu

Abstract

Background: Heart rate variability (HRV) is considered a measure of cardiac autonomic control. Impairment of cardiac autonomic control is observed in heart failure (HF), probably of complex origin, partly related to increased activity of renin-angiotensin system. The aim was to investigate if there is an association of the ACE genotype with heart rate variability in patients with HF.

Material and methods: In 60 patients with compensated HF, I–IV NYHA class and left ventricular ejection fraction < 45%, HRV time domain analysis was performed and ACE genotype was determined by polymerase chain reaction (PCR).

Results: The ACE gene polymorphism distribution was not significantly different from the predicted according to Hardy-Weinberg equilibrium and was 15 (25%) II, 25 (42%) ID and 20 (33%) DD. There weren't significant differences according to baseline characteristics and treatment in the groups with II, ID and DD genotypes. There were also no significant differences between groups of DD vs. ID vs. II genotypes and of DD vs. ID + II genotypes regarding HRV parameters.

Conclusions: The association of ACE gene polymorphism with heart rate variability in heart failure patients, independently of heart failure aetiology, was not confirmed. These results are in agreement with those which are in doubt about the significance of the I/D polymorphism in cardiovascular disease (Folia Cardiol. 2005; 12: 364–369).

**heart failure, angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism,
heart rate variability (HRV)**

Adres do korespondencji: Dr med. Ewa Straburzyńska-Migaj
I Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii
AM im. Karola Marcinkowskiego
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: 25.01.2005 r. Przyjęto do druku: 28.02.2005 r.

Wstęp

Zgodnie z hipotezą neurohormonalnej patogeny niewydolności serca (HF, *heart failure*) nadmierna aktywacja współczulna i układu renina-angiotensyna odgrywają wiodącą rolę w rozwoju i progresji objawów niewydolności serca. Przyjętą metodą nieinwazyjnej oceny czynności układu autonomicznego jest analiza zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*). U chorych z HF stwierdza się obniżenie HRV zależne od stopnia zaawansowania choroby, a jego wybrane parametry mają znaczenie rokownicze [1, 2]. Do mechanizmów prowadzących do obniżenia HRV w HF należą: zakłócona równowaga aktywacji układu współczulnego i przywspółczulnego, zmiana liczby i funkcji receptorów β -adrenergicznych, nieprawidłowa reaktywność baroreceptorów, zaburzenia regulacji autonomicznej na poziomie centralnym [2, 3]. Uważa się, że jednym z czynników, który wpływa na dysfunkcję układu autonomicznego, może być angiotensyna II (A II), wykazująca silne działanie hamujące układ przywspółczulny i pobudzające układ współczulny — zarówno w pniu mózgu, jak i obwodowo [4]. Stężenie A II zależy od stymulacji produkcji reniny oraz aktywności enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, *angiotensin converting enzyme*). Wiadomo, że aktywność tego enzymu jest kontrolowana genetycznie za pośrednictwem genu ACE, a jego polimorfizm polega na obecności (insercja) fragmentu zawierającego 287 par zasad (w 16 intronie 17 chromosomu) lub jego braku (delecja). Wykazano, że istnieją 3 odmiany genotypów: homozygoty DD i II oraz heterozygoty ID [5]. Istotnym odkryciem było wykazanie, że gen ACE wpływa na poziom aktywności ACE z największym poziomem w grupie homozygot allele delecyjnego (genotyp DD), zarówno u osób zdrowych [5], jak i u chorych z HF [6]. W ostatnim 10-leciu opublikowano prace, w których opisano związek polimorfizmu insercyjno-delecyjnego genu ACE z chorobami układu krążenia [7–10], jednak tylko w kilku badano związki genotypu ACE z HRV [11–13], a żadna ze wspomnianych prac nie dotyczyła chorych z HF. Skłoniło to autorów niniejszej pracy do przeprowadzenia analizy mającej na celu stwierdzenie, czy istnieją zależności pomiędzy genotypem ACE a parametrami HRV u chorych z HF.

Materiał i metody

Analizę EKG metodą Holtera wykonano u 75 chorych z przewlekłą, wyrównaną HF, skierowanych do oceny wydolności fizycznej i rozważenia ewentualnej kwalifikacji do transplantacji serca. Kryterium

włączenia do badań była HF z ocenianą echokardiograficznie frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejective fraction*) mniejszą niż 45%. Z oceny wykluczono pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny $> 250 \mu\text{mol/l}$), poważnymi chorobami układu oddechowego, objawami ostrej infekcji, a także z przewlekłymi chorobami zapalnymi i procesami złośliwymi. Do analizy czasowej HRV zakwalifikowano zapisy 60 chorych z rytmem zatokowym. Wykluczono zapisy osób z migotaniem przedsionków, które wymagały elektrostymulacji, oraz z zaburzeniami rytmu serca przekraczającymi 10% ewolucji w zapisie holterowskim. Stan pacjentów był stabilny pod względem krążeniowym, a chorzy przyjmowali stałe dawki leków w okresie co najmniej 2 tygodni przed badaniami. Inhibitory ACE przyjmowało 57 pacjentów (95%), diuretyki — 50 (83%), leki β -adrenolityczne — 47 (78%), narpasnicę — 27 (45%), amiodaron — 20 (33%), statyny — 27 (45%), kwas acetylosalicylowy — 34 (57%), spironolakton — 29 (48%). Kardiomiopatię niedokrwienną (ICM, *ischaemic cardiomyopathy*) rozpoznano u 27 chorych (45%) (przeżyty zawał serca i/lub istotne zwężenia w nasierdziowych tętnicach wieńcowych $> 50\%$ światła tętnicy), natomiast kardiomiopatię rozstrzeniową (DCM, *dilated cardiomyopathy*) u 33 pacjentów (55%).

Na podstawie 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera przeprowadzono analizę czasową HRV, stosując system Excel-2, wersję 7.5 firmy Oxford, zgodnie z aktualnymi standardami [2]. Uwzględniono wskaźniki obliczane na podstawie analizy czasu trwania kolejnych odstępów RR rytmu zatokowego:

- SDNN (*standard deviation of NN*) — odchylenie standardowe czasów trwania wszystkich odstępów NN w badanym okresie, zazwyczaj w ciągu doby;
- SDANN (*standard deviation of averaged NN intervals*) — odchylenie standardowe średnich wartości odstępów NN, mierzonych w kolejnych krótkich przedziałach (zwykle 5-minutowych) dłuższego okresu, zazwyczaj doby;
- SDNNI (*SDNN index*) — wskaźnik SDNN; średnia z odchyłeń standardowych kolejnych odstępów RR z kolejnych 5-minutowych okresów badania;
- rMSSD (*root mean square of successive differences*) — pierwiastek kwadratowy średniej z sumy kwadratów różnic pomiędzy kolejnymi odstępami NN w badanym okresie;
- pNN₅₀ (*percentage of NN intervals*) — odsetek odstępów NN różniących się od sąsiednich o ponad 50 ms względem liczby wszystkich odstępów NN w badanym okresie.

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna chorych i leczenie w zależności od genotypu ACE**Table 1.** Clinical characteristics and treatment of patients in relation to ACE genotype

	DD (n = 20)	ID (n = 25)	II (n = 15)	p (ANOVA)
Wiek (lata)	50 ± 10	53 ± 11	51 ± 9	NS
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	27,1 ± 4,5	27,9 ± 5,5	29,2 ± 6,8	NS
Klasa wg NYHA	2,5 ± 0,8	2,3 ± 0,9	2,6 ± 0,8	NS
Frakcja wyrzutowa lewej komory	27,4 ± 8%	29,6 ± 7,4%	24,0 ± 7,6%	0,09
Etiologia kardiomiopatii: niedokrwienna/rozstrzeniowa	11/9 (55/45%)	12/13 (48/52%)	4/11 (27/73%)	NS
Czas trwania niewydolności serca (miesiące)	42 ± 40	30 ± 30	34 ± 21	NS
Nadciśnienie tętnicze	10 (50%)	13 (52%)	7 (47%)	NS
Cukrzyca	3 (15%)	3 (12%)	0 (0%)	NS
Inhibitory konwertazy angiotensyny	19 (95%)	25 (100%)	13 (87%)	NS
Leki β-adrenolityczne	13 (65%)	22 (88%)	12 (80%)	NS
Naparstnica	11 (55%)	9 (36%)	7 (47%)	NS
Amiodaron	6 (30%)	8 (32%)	6 (40%)	NS
Furosemid	15 (75%)	17 (68%)	14 (93%)	NS
Spirololakton	10 (50%)	12 (48%)	7 (47%)	NS
Statyny	11 (55%)	9 (36%)	7 (47%)	NS
Kwas acetylosalicylowy	13 (65%)	14 (56%)	7 (47%)	NS

Krew do badań polimorfizmu genu ACE pobierano do próbki z EDTA. DNA izolowano z leukocytów metodą chloroformowo-fenolową. W celu określenia genotypu ACE przeprowadzono łańcuchową reakcję polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) zgodnie z metodyką opisaną wcześniej [14]. Osoba wykonująca oznaczenia nie знаła danych klinicznych.

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

Analiza statystyczna

Wyniki podano jako średnią i odchylenie standardowe oraz wartości procentowe. Ocena istotności różnic dla 3 zmiennych wykonano, stosując nieparametryczną analizę wariancji ANOVA (test Kruskala-Walisa). Do oceny istotności różnic proporcji zmiennych jakościowych zastosowano test χ^2 . Za znamienne statystycznie uznano wyniki testów, gdy $p < 0,05$.

Wyniki

Częstość polimorfizmu II, ID, DD genu ACE nie różniła się istotnie od przewidywanej zgodnie z regułą Hardy-Weinberga i wynosiła 15 (25%) — II, 25 (42%) — ID i 20 (33%) — DD. Rozkład genotypów był podobny u pacjentów z ICM i DCM.

Średni wiek badanych wynosił $51,7 \pm 10$ lat. Na podstawie klasyfikacji NYHA stwierdzono, że

w klasie I było 8 chorych (13%), w II — 25 (42%), w III — 21 (35%) i w IV — 6 (10%). Charakterystykę kliniczną pacjentów z uwzględnieniem genotypu przedstawiono w tabeli 1. Nie stwierdzono istotnych różnic w podstawowej charakterystyce klinicznej między grupami z genotypem II, ID i DD (wiek, wskaźnik masy ciała, klasa NYHA, rozpoznanie ICM i DCM, LVEF, czas trwania objawów HF, stężenie kreatyniny i dawka furosemidu). Nie było również istotnych różnic w leczeniu (inhibitory ACE, leki β-adrenolityczne, naparstnica, amiodaron, furosemid, spironolakton, statyny, kwas acetylosalicylowy). Porównując wartości parametrów HRV w zależności od genotypu ACE, nie stwierdzono znaczących różnic między grupami z genotypami DD, ID oraz II, a także porównując chorych z genotypem DD z grupą pacjentów z genotypami ID oraz II (ID + II) (tab. 2). Nie wykazano istotnych różnic w parametrach HRV między chorymi z ICM i z DCM. Jedynie w grupie pacjentów z ICM zaobserwowano tendencję do niższych wartości SDNN i SDANN związaną z allelem D, jednak nieistotną statystycznie (tab. 3).

Dyskusja

Wyniki niniejszych badań wskazują, że genotyp ACE nie wpływa istotnie na parametry analizy czasowej HRV u chorych z HF, niezależnie od przyczyny tego schorzenia. W świetle wyników badań

Tabela 2. Wyniki analizy zmienności rytmu serca i średnia częstość serca w zależności od genotypu ACE
Table 2. Results of heart rate variability analysis and mean heart rate in relation to ACE genotype

	DD (n = 20)	ID (n = 25)	II (n = 15)	ID + II (n = 40)	p (ANOVA)	p (DD vs. ID + II)
SDNN	91,1 ± 28,7	107,5 ± 39,7	99,1 ± 22,5	104,4 ± 34,2	NS	NS
SDANN	82,4 ± 27,7	94,4 ± 35,1	86,9 ± 24,6	91,6 ± 31,4	NS	NS
SDNNI	37,8 ± 13,3	45,6 ± 23,0	41,6 ± 19,3	44,1 ± 21,5	NS	NS
rMSSD	24,0 ± 7,7	30,6 ± 18,3	31,5 ± 19,7	30,9 ± 18,6	NS	NS
pNN ₅₀	4,8 ± 4,4	8,0 ± 9,5	9,5 ± 11,0	8,6 ± 10	NS	NS
HR śr.	77,9 ± 9,0	71,5 ± 12,5	77 ± 14,9	73,6 ± 13,5	NS	NS

Objaśnienia skrótów w tekście.

Tabela 3. Wybrane wyniki analizy zmienności rytmu serca i średnia częstość serca w zależności od genotypu ACE w grupie chorych z kardiomiopatią niedokrwienną (n = 25)

Table 3. Selected heart rate variability analysis results and mean heart rate in patients with ischaemic cardiomyopathy (n = 25) in relation to ACE genotype

	DD (n = 11)	ID (n = 12)	II (n = 4)	p
SDNN	87,0 ± 24,4	104,3 ± 42,8	115,5 ± 7,9	NS
SDANN	78,6 ± 23,6	86,8 ± 40,0	102,8 ± 4,3	NS
HR śr.	74,7 ± 8,1	68,0 ± 13,1	65,5 ± 14,4	NS

Objaśnienia skrótów w tekście.

wskazujących na związek polimorfizmu genu ACE ze stężeniem konwertazy angiotensyny, w których stwierdzono wpływ A II na aktywność układu autonomicznego i HRV [15], wydawało się, że stopień obniżenia HRV może zależeć od genotypu. Można się było spodziewać, że związane z allelem D zwiększone stężenie ACE — poprzez wpływ na wzrost stężenia A II i zmniejszenie stężenia bradykininy — wpłynie na zwiększenie aktywacji układu współczulnego i zmniejszenie aktywacji układu przywspółczulnego. Sugeruje się, że zmniejszenie poziomu bradykininy wpływa na zmniejszenie reaktywności baroreceptorów [16] i aktywacji przywspółczulnej [17]. Można było oczekiwać, że z allelem D będzie związane obniżenie HRV. Nie badano wprawdzie stężenia ACE, ale — jak donoszono w innych pracach — nawet u chorych z HF leczonych inhibitorami ACE stężenie ACE było największe u osób z genotypem DD [18].

Podobnie jak w niniejszej pracy, także w badaniu Steedsa i wsp. [12], obejmującym chorych z ostrym zawałem serca, nie stwierdzono zależności HRV od genotypu ACE ani zależności zmiany HRV od genotypu ACE na zastosowane leczenie ramipilem. W przebiegu zawału serca obserwuje się zaburzenia czynności układu autonomicznego z obniżeniem HRV, podobnie jak w przebiegu HF.

Autorzy, zastanawiając się nad przyczyną takich wyników, sugerują, że mogą być one odzwierciedleniem względnego braku wpływu genotypu i aktywności ACE na tkankowe stężenie A II w przebiegu tak dużego bodźca dla układu renina-angiotensyna, jakim jest zawał serca. Nie stwierdzono również związku HRV z genotypem DD u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej [11].

Kontrowersyjne wyniki przedstawili Busjahn i wsp. [13], którzy badali zależność HRV od genotypu ACE u zdrowych, młodych (śr. wiek 34 lata) bliźniąt mono- i dwuzygotycznych. Autorzy stwierdzili powiązania genotypu DD ze wzrostem zarówno czasowych, jak i częstotliwościowych parametrów HRV, co trudno wytłumaczyć w świetle wcześniej przedstawionego rozumowania.

Niewydolność serca jest stanem chorobowym o złożonej patogenezie, dlatego prawdopodobnie inne czynniki niż tylko poziom aktywności ACE mogą wpływać na czynność układu autonomicznego i na HRV. Wśród postulowanych są m.in. zaburzenia metaboliczne [19] i aktywacja zapalna [20].

Znaczenie polimorfizmu genu ACE w odniesieniu do chorób sercowo-naczyniowych nadal jest niewyjaśnione i szeroko dyskutowane. Doniesienia dotyczące omawianych zagadnień są bardzo sprzeczne i kontrowersyjne. Podczas gdy określono

zgodnie powiązania niektórych stanów chorobowych z genotypem ACE, wyniki badań zanotowane u osób z innymi chorobami są dyskusyjne, np. powiązania genotypu ACE z zawałem serca [21]. Rozważa się, że prawdopodobny wpływ na niezgodności może mieć tendencyjne publikowanie w pierwszym rzędzie prac potwierdzających związek genotypu ACE z różnymi stanami chorobowymi [22]. W takiej sytuacji wyniki negatywne, uzyskane w małych liczebnie grupach badanych, są odrzucone jako posiadające małą moc statystyczną (*underpowered*), podczas gdy podobnie pozytywne wyniki, także charakteryzujące się małą mocą statystyczną (*underpowered*), są publikowane. Uważa się też, że siła powiązań może zależeć od rasy badanych [22]. Wiele negatywnych wyników badań (niewykazujących powiązań allele D z fenotypem klinicznym) jest sprzecznych z rezultatami badań farmakologicznych, w których stosunkowo niewielkie dawki inhibitorów ACE w znaczącym stopniu zmniejszają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

Prawdopodobnym wytłumaczeniem takiego zjawiska jest przypuszczenie, że znaczny stopień zmienności stężeń osocznego i tkankowego enzymu konwertującego pozostaje poza kontrolą polimorfizmu I/D [5, 23]. Zidentyfikowano już 78 różnych polimorfizmów w locus ACE i wydaje się, że niektóre mogą wpływać na aktywność ACE [24]. Pojawiło się więc pytanie, czy dla celów badań naukowych nie byłoby bardziej przydatne oznaczanie stężeń ACE zamiast genotypu ACE [22].

Wnioski

W prezentowanym badaniu nie potwierdzono związków pomiędzy parametrami analizy czasowej HRV a polimorfizmem genu ACE u chorych z niewydolnością serca, niezależnie od choroby podstawowej. Wyniki te są zgodne z rezultatami opublikowanymi w pracach, w których poddano w wątpliwość znaczenie genotypu ACE w chorobach układu krążenia.

Streszczenie

Wstęp: *W niewydolności serca (HF) obserwuje się zaburzenia czynności układu autonomicznego, prawdopodobnie złożonej natury, częściowo dające się tłumaczyć zwiększoną aktywacją układu renina-angiotensyna. Celem pracy była ocena, czy istnieją powiązania pomiędzy genotypem ACE a parametrami zmienności rytmu serca (HRV) u chorych z niewydolnością serca.*

Materiał i metody: *U 60 chorych z wyrównaną HF w klasie I–IV według NYHA i frakcją wyrzutową lewej komory wynoszącą poniżej 45% przeprowadzono analizę czasową HRV na podstawie 24-godzinnej rejestracji EKG metodą Holtera oraz określono genotyp ACE, stosując metodę łańcuchowej reakcji polimerazy.*

Wyniki: *Rozkład genotypów był zgodny z oczekiwanym według reguły Hardy-Weinberga i wynosił 15 (25%) — II, 25 (42%) — ID i 20 (33%) — DD. Rozkład genotypów był podobny u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną i rozstrzeniową. Nie stwierdzono istotnych różnic w podstawowej charakterystyce klinicznej oraz stosowanym leczeniu między grupami z genotypami II, ID i DD. Parametry HRV nie różniły się znacząco między grupami z genotypami DD, ID oraz II, a także między grupą z genotypem DD i połączoną z genotypami ID oraz II.*

Wnioski: *Nie potwierdzono związków pomiędzy parametrami analizy czasowej HRV a polimorfizmem genu ACE u pacjentów z HF, niezależnie od choroby podstawowej. Wyniki te są zgodne z danymi przedstawionymi w pracach, w których poddano w wątpliwość znaczenie genotypu ACE w chorobach układu krążenia (Folia Cardiol. 2005; 12: 364–369).*

niewydolność serca, polimorfizm genu konwertazy angiotensyny (ACE), zmienność rytmu serca (HRV)

Piśmiennictwo

- Karcz M., Rużyłło W. Zmienność rytmu zatokowego jako potencjalny czynnik rokowniczy w kardiomiopatii rozstrzeniowej. *Folia Cardiol.* 2001; 8: 85–89.
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93: 1043–1065.
- Malik M., Camm A.J. Components of heart rate variability: what they really mean and what we really measure. *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 821–822.
- Townend N.J. Angiotensin II as a modulator of cardiovascular autonomic control. *Cardiologia* 1996; 41: 217–225.
- 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.
- 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: 1387–1378.
- Caulfield M., Newell-Price J. The angiotensin-converting enzyme gene in cardiovascular disease. *Br. Heart J.* 1995; 74: 207–208.
- 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.
- 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.
- 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.
- Orłowska-Baranowska E., Placha G., Baranowski R. i wsp. Zmienność rytmu serca a polimorfizm I/D genu ACE u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej. VI Międzynarodowa Konferencja International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology oraz Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej PTK, Zakopane Kościelisko, 19–21 lutego 2004. *Folia Cardiol.* 2004; 11: 56 (streszczenie).
- Steeds R.P., Fletcher J., Parry H. i wsp. The angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism and heart rate variability following acute myocardial infarction. *Clin. Auton. Res.* 2002; 12: 66–71.
- Busjahn A., Voss A., Knoblauch H. i wsp. Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphism and heart rate variability in twins. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 755–760.
- Straburzyńska-Migaj E., Ochotny R., Chmara E., Jabłecka A., Straburzyńska-Lupa A., Cieśliński A. Polimorfizm genu konwertazy angiotensyny u chorych z niewydolnością serca. *Folia Cardiol.* 2005; 12: 103–110.
- Vaile J.C., Fletcher J., Littler W.A., Coote J.H., Townend J.N. Angiotensin II modulates cardiovascular autonomic control in the absence of baroreflex loading. *Heart* 1998; 80: 127–133.
- Caligiore S.M., Santos R.A., Campagnole-Santos M.J. Cardiovascular effects produced by bradykinin microinjection into the nucleus tractus solitarius of anaesthetized rats. *Brain Research* 1996; 720: 183–190.
- Schaefer S., Valente R.A., Laslett L.J., Longhurst J.C. Cardiac reflex effects of intracoronary bradykinin in humans. *J. Investigative Med.* 1996; 44: 160–167.
- Abraham M.R., Olson L.J., Joyner M.J., Turner S.T., Beck K.C., Johnson B.D. Angiotensin-converting enzyme genotype modulates pulmonary function and exercise capacity in treated patients with congestive stable heart failure. *Circulation* 2002, 106, 1794–1799.
- Straburzyńska-Migaj E., Wachowiak-Baszyńska H., Ochotny R., Mitkowski P. Relation of heart rate variability to glucose abnormalities in patients with chronic heart failure. *Heart Failure Update*. Wrocław, Poland, 12–15.06.2004 (streszczenie).
- Malave H.A., Taylor A.A., Nattama J. i wsp. Circulating levels of tumor necrosis factor correlate with indexes of depressed heart rate variability. *Chest* 2003; 123: 716–742.
- Keavney B., McKenzie C., Parish S. i wsp. Large-scale test of hypothesised associations between the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. *International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators. Lancet* 2000; 35: 434–442.
- Montgomery H., Humphries S., Danilov S. Is genotype or phenotype the better tool for investigating the role of ACE in human cardiovascular disease? *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1083–1086.
- Tiret L., Rigat B., Visvikis 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.
- Rieder M.J., Taylor S.L., Clark A.G., Nickerson D.A. Sequence variation in the human angiotensin converting enzyme. *Nat. Genet.* 1999; 22: 59–62.