

Má polymorfismus G8002A v genu pro endothelin význam pro další rizika u pacientů se srdečním selháním?

L. Špinarová¹, J. Špinar², A. Vašků³, O. Ludka², J. Vítovec¹, M. Goldbergová³, P. Hude¹, J. Krejčí¹, H. Pavelčíková¹

¹ I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

² Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

³ Ústav patologické fyziologie Lékařské fakulty MU Brno, přednostka prof. MUDr. Anna Vašků, CSc.

Souhrn: Cílem práce je zjistit vztah polymorfismu G8002A v genu pro endothelin 1 k výskytu diabetes mellitus (DM), ischemické choroby dolních končetin (ICH DKK) a infarktu myokardu (IM) u pacientů se srdečním selháním. **Metodika:** Bylo sledováno 224 pacientů, 176 mužů, 48 žen, průměrný věk 55 ± 12 let, NYHA II/III/IV 82/131/11, průměrná EF LK 25 ± 7 %, diagnóza ischemická choroba srdeční (ICH) 133, dilatační kardiomyopatie (DKMP) 91. **Výsledky:** Pacienti s ICH měli vyšší výskyt hypertenze ($p < 0,0007$), diabetes mellitus ($p < 0,00007$) a hyperlipoproteinemie ($p < 0,0006$) než pacienti s DKMP. Pacienti s ICH a prodělaným IM měli rozdíl v distribuci genotypů G8002A pro endothelin1: alela G 0,718 a A 0,282 vs ischemici bez IM alela G 0,882 a A 0,118 ($p < 0,05$). Ischemici s DM měli alelu G v 0,67 a A 0,33 na rozdíl od ischemiků bez DM alela G 0,791 a A 0,209 ($p < 0,03$). Ischemici se současnou ICH DKK měli alelu G v 0,718 a A 0,282 vs ischemici bez ICH DKK alela G 0,882 a A 0,118 ($p < 0,0004$). U pacientů s DKMP nebyl nalezen rozdíl v genotypu G8002A a přítomnosti DM či ICH DKK. **Závěry:** U pacientů se srdečním selháním na podkladě ischemické choroby srdeční byl nalezen rozdíl v distribuci genotypu G8002A pro endothelin v závislosti na dalších přidatných onemocněních. Ischemici s DM, prodělaným IM či ICH DKK měli častěji přítomnou alelu A a méně často přítomnou alelu G než ischemici bez těchto onemocnění. Genotyp s alelou A je spojen s vyšším rizikem dalších přidatných onemocnění.

Klíčová slova: srdeční selhání – ischemická choroba srdeční – endothelin – genové polymorfismy

Does G8002A polymorphism in endothelin gene have a meaning for other risks at the patients with heart failure?

Summary: *Objective of the work* is to determine the relation of G8002 polymorphism in endothelin 1 gene to the incidence of diabetes mellitus (DM), ischemic disease of lower limbs (ID LL) and myocardial infarction (MI) at the patients with heart failure. *Methodics:* There were observed 224 patients, 176 males, 48 females, average age 55 ± 12 years, NYHA II/III/IV 82/131/11, average EF LK 25 ± 7 %, diagnosis ischemic heart disease (IHD) 133, dilatation cardiomyopathy (DCMP) 91. *Results:* Patients with IHD had higher incidence of hypertension ($p < 0.0007$), diabetes mellitus ($p < 0.00007$) and hyperlipoproteinemia ($p < 0.0006$) than patients with DCMP. Patients with IHD who experienced MI had a difference in the distribution of G8002A genotypes for endothelin 1 gene: G 0.718 and A 0.282 alleles vs ischemic patients without MI G 0.882 and A 0.118 ($p < 0.05$) alleles. Ischemic patients with DM had G allele in 0.67 and A 0.33 unlike ischemic patients without DM G allele 0.791 and A 0.209 ($p < 0.03$). Ischemic patients with synchronous ID LL had G allele in 0.718 and A 0.282 vs ischemic patients without ID LL G allele 0.882 and A 0.118 ($p < 0.0004$). At the patients with DCMP there was not found a difference in G8002A genotype and the presence of DM or ID LL. *Results:* At the patients with heart failure on the basis of ischemic heart disease there was found a difference in endothelin G8002A genotype distribution depending on other accessory diseases. There was more frequently present an A allele and less present G allele in the ischemic patients with DM, who had experienced MI or ID LL than in the ischemic patients without these diseases. Genotype with A allele is connected with higher risk of all accessory diseases.

Key words: heart failure – ischemic heart disease – endothelin – gene polymorphisms

Úvod

Chronické srdeční selhání je klinický syndrom, který je charakterizován změnami v hemodynamice, na periférii a také aktivací humorálních působků. Jedním z nejvýznamnějších

vazokonstrikčních systémů, mimo renin-angiotenzinového systému, je systém endothelinový [1].

Nejčastější příčinou systolického srdečního selhání je ischemická choroba srdeční [2]. V naší práci se pro-

to zabýváme polymorfismem genu pro endothelin 1 – G8002A a jeho možnou souvislostí s dalšími onemocněními u pacientů s chronickým srdečním selháním na podkladě ischemické choroby srdeční.

Tab. 1. Rozdíl ve výskytu přídatných onemocnění u pacientů se srdečním selháním.

Diagnóza	Všichni (n = 224)	DKMP (n = 91)	ICHS (n = 133)	P
hypertenze	91	25	66	0,0007
CMP	15	7	8	0,407
diabetes mellitus	72	16	56	0,00007
chronická renální insuficience	24	10	14	0,539
ICH DKK	11	2	9	0,105
hyperlipoproteinemie	104	30	74	0,0006

CMP – cévní mozková příhoda, DKMP – dilatační kardiomyopatie,
ICH DKK – ischemická choroba dolních končetin, ICHS – ischemická choroba srdeční

Tab. 2. Polymorfismus G8002A v genu pro endotelin 1 u pacientů se srdečním selháním na podkladě ischemické choroby srdeční – vztah k předchozímu srdečnímu infarktu.

Genotyp	GG	GA	AA	Významnost
+ IM	54	50	6	pg = 0,105
– IM	13	4	0	pa = 0,05

+ IM – pacienti s prodělaným srdečním infarktem myokardu, – IM – pacienti bez prodělaného srdečního infarktu, pg – statistická významnost rozdílu distribuce genotypů, pa – statistická významnost rozdílu frekvence alel

Soubor pacientů

Do studie bylo zařazeno 224 pacientů s dysfunkcí levé komory (LK) s ejekční frakcí (EF) pod 40 %. Z celkového počtu bylo 176 mužů a 48 žen. Všichni pacienti měli symptomatické chronické srdeční selhání NYHA II–IV. Ve třídě NYHA II bylo 82, ve třídě NYHA III 131 a ve třídě NYHA IV 11 pacientů. Příčinou chronického srdečního selhání byla u 133 pacientů ischemická choroba srdeční (70% zúžení nejméně jedné koronární tepny při koronarografii nebo dokumentovaný srdeční infarkt) a u 91 dilatační kardiomyopatie. Diagnóza dilatační kardiomyopatie byla stanovena na základě echokardiografie a klinických kritérií.

Metodika

Standardní echokardiografické vyšetření bylo provedeno na přístroji SONOS 5500 (Hewlett Packard, Andover, MA, USA) vybaveného sondou

2,5 MHz. Byla provedena klasická echokardiografie, včetně M-mode způsobu a 2rozměrného vyšetření. Rozměry pravé a levé komory, tloušťka septa a zadní stěny byly měřeny podle doporučení Americké echokardiografické společnosti. Ejekční frakce levé komory byla počítána za použití biplanární metody podle modifikovaného Simpsonova pravidla [19].

Genetické polymorfizmy

Polymerázovou řetězovou reakcí byl vyšetřený polymorfismus G8002A u genu kódujícího endotelin.

G 8002A polymorfismus v intronu 4 genu kódujícího endotelin 1 byl detekován podle našeho protokolu [17]. PCR produkt (primery 5'-CAA ACC GAT GTC) analyzován restriční analýzou Taq I (T↓CGA). Gelovou elektroforézou byly detekovány 3 genotypy: GG – 150 + 208 bp, GA – 358, 150 + 208 bp a AA – 358 bp.

Statistika

Analýzy byly prováděny standardními metodami Fischer exact, Kruskal-Wallis ANOVA, pomocí statistického programu Statistica StatSoft 1994 až 2000, Tulsa, OK, USA; $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné.

Výsledky

Soubor pacientů byl rozdělen podle základní diagnózy na skupinu pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a dilatační kardiomyopatií (DKMP). Obě skupiny byly srovnány stran výskytu přídatných onemocnění: hypertenze, cévní mozkové příhody (CMP), diabetes mellitus (DM), chronické renální insuficience, ischemické choroby dolních končetin (ICH DKK) a hyperlipoproteinemie. U pacientů s ICHS byl statisticky významně vyšší výskyt hypertenze ($p < 0,0007$), diabetes mellitus ($p < 0,00007$) a hyperlipoproteinemie ($p < 0,0006$) než u pacientů s dilatační kardiomyopatií (tab. 1).

U pacientů se srdečním selháním na podkladě ischemické choroby srdeční byly shledány rozdíly v distribuci alel u pacientů, kteří měli prodělaný srdeční infarkt (IM, tab. 2), u ischemiků se srdečním selháním, kteří měli současně diabetes mellitus (tab. 3), a u ischemiků, kteří měli současně ischemickou chorobu dolních končetin (tab. 4). Přítomnost alely A (genotypy AA a AG) přitom představuje větší riziko (hodnoceno podle odds ratio = OR) výskytu IM u těchto pacientů (56/54 vs 4/13; OR = 3,39; 95% konfidenční interval 1,03–10,98; $P = 0,03$, síla testu je 45 %). Podobně přítomnost alely A (genotypy AA a AG) znamená pro pacienty s chronickým srdečním selháním pro ischemickou hodnotu srdeční vyšší riziko rozvoje diabetu (31/22 vs 29/45; OR = 2,19; 95% KI 1,07–4,49; $P = 0,02$, síla testu je 50 %). U pacientů s chronickým srdečním selháním pro ischemickou chorobu srdeční je přítomnost alely A (genotypy AA a AG) spjat také s vyšším rizikem roz-

voje ischemické choroby dolních končetin (OR = 10,15; 95% KI 1,23–83,79; P = 0,01; síla testu je 65 %).

U pacientů se srdečním selháním na podkladě dilatační kardiomyopatie nebyly shledány žádné rozdíly v distribuci genotypu G8002A a přídatnými onemocněními (diabetes mellitus či ischemická choroba dolních končetin).

Diskuse

Hlavní příčinou chronického srdečního selhání je ischemická choroba srdeční a dilatační kardiomyopatie. Hlavní rizikové faktory ischemické choroby srdeční jsou rodinná anamnéza, věk a pohlaví (neovlivnitelné faktory) a hypertenze, dyslipidemie a kouření (ovlivnitelné faktory) [3]. Naopak hlavní rizikové faktory dilatační kardiomyopatie jsou virová infekce, alkoholismus, toxikomanie a další. Proto je samozřejmé, že i nemocní se srdečním selháním různé etiologie budou mít jiné rizikové faktory. Poslední velká publikovaná studie u ischemické choroby srdeční – PEACE ukázala výskyt hypertenze ve 46 %, diabetes mellitus v 18 % a hypolipidemika užívalo 70 % nemocných, tedy vše zastoupeno přibližně 2násobně než v běžné populaci [4,5]. Ve studii MERIT HF byl výskyt hypertenze 2násobný u nemocných s ischemickou etiologií srdečního selhání [6]. V našem vlastním sledování byla u nemocných se srdečním selháním hypertenze přítomna u 70 % ischemiků, ale jen u 30 % nemocných s dilatační kardiomyopatií. [7].

Endotelin u pacientů s chronickým srdečním selháním reguluje plicní vaskulární rezistenci [8]. I v naší práci, která se zabývá vztahy echokardiografických a hemodynamických parametrů s humorálními působy, jsme našli významné korelace mezi plazmatickou koncentrací endotelinu a středním arteriálním tlakem v plicnici a středním tlakem v zaklínění, což může odrážet nepříznivý efekt endotelinu na plicní cirkulaci

Tab. 3. Polymorfismus G8002A v genu pro endotelin-1 u pacientů se srdečním selháním na podkladě ischemické choroby srdeční – vztah k současně přítomnému diabetes mellitus.

Genotyp	GG	GA	AA	Významnost
+ DM	22	27	4	pg = 0,07
- DM	45	27	2	pa = 0,03

+ DM – pacienti se současným diabetes mellitus, – DM – pacienti bez současného diabetes mellitus, pg = statistická významnost rozdílu distribuce genotypů, pa = statistická významnost rozdílu frekvence alel

Tab. 4. Polymorfismus G8002A v genu pro endotelin-1 u pacientů se srdečním selháním na podkladě ischemické choroby srdeční – vztah k současně přítomné ischemické chorobě dolních končetin.

Genotyp	GG	GA	AA	Významnost
+ ICH DKK	1	5	3	pg = 0,000004
- ICH DKK	66	49	3	pa = 0,0004

+ ICH DKK – pacienti se současnou ischemickou chorobou dolních končetin, – ICH DKK – pacienti bez současné ischemické choroby dolních končetin, pg = statistická významnost rozdílu distribuce genotypů, pa = statistická významnost rozdílu frekvence alel

[9]. Big endotelin jako prekurzor endotelinu daleko lépe odráží nadprodukcii endotelinu než vlastní hladiny endotelinu [10]. Ve studii Pachera et al plazmatická koncentrace big endotelinu signifikantně korelovala s funkční třídou NYHA, denní dávkou furosemidu a plazmatickou koncentrací sodíku. Byly nalezeny významné korelace mezi tlakem v pravé síni, tlakem v zaklínění, indexem tepového objemu, srdečním indexem, ejekční frakcí a plicní vaskulární rezistencí (vše $p < 0,0001$) [11]. V naší dřívější práci byla statisticky významně vyšší koncentrace big endotelinu u nemocných, kteří zemřeli nebo u těch, kteří byli transplantováni, než u přeživajících. Přežívání je signifikantně nižší u pacientů s plazmatickou koncentrací big endotelinu vyšší než 4,3 fmol/l ($p < 0,01$) [12]. Hladina big endotelinu byla rovněž vyšší u pacientů, kteří zemřeli nebo byli transplantováni, než u přeživajících [13].

Ve studii, která se zabývala souvislostmi genu pro endotelinový systém

u pacientů s hypertenzí, byl Lys 198 Asn polymorfismus pro ET 1 gen spojený s výškou krevního tlaku u pacientů s nadváhou [14].

Brugada et al prokázali, že polymorfismus G8002A endotelinu 1 ovlivňuje hypertrofii levé komory u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií. Výraznější masa levé komory byla nalezena u nosičů alely 8002A ve srovnání s ostatními [15].

Polymorfismus A985G v genu pro endotelin-2 gen byl shledán jako nezávislý prediktor výše diastolického krevního tlaku před zahájením léčby hypertenze [16].

Komplexní interakce mezi třemi polymorfismy (CA/CT dinukleotidový opakovací polymorfismus v promotoru genu pro endotelin 1, I/D polymorfismus v promotoru a Taq1 v intronu 4) uvnitř genu kódujícího endotelin 1 u pacientů s hypertenzí byly studovány naší skupinou. Alelická délka CA/CT repetitivního polymorfismu byla signifikantně vyšší u hypertoniků. U hypertoniků I/D promotorový polymorfismus kore-

loval s homozygotností u CA/CT repetitivního promotorového polymorfismu [17].

Lajemi et al hodnotili vliv genetických variant několika komponent endotelinového systému: endotelinový receptor A (ETAR) (-231A/G a 1363 C/T), endotelinový B receptor (ETBR) 30G/A a 138 inserčně/deleční polymorfismus v genu pro endotelin 1 (I/D) (= -3A/-4A) na tuhost aorty, geometrii levé komory a parametry arteria radialis u 528 dosud neléčených hypertoniků. Genové polymorfismy pro ETAR -231A/G a ETBR 30G/A byly asociovány s aortální tuhostí, měřenou pulzovou rychlostí. Nebyl nalezen vztah mezi polymorfismem 138I/D genu pro endotelin 1 a parametry pro levou komoru či arteria radialis [18].

V oblasti srdečního selhání jsou sledovány polymorfismy v genech, které kódují β adrenerní receptory, angiotenzin-konvertující enzym (ACE), tumor-nekrotizující faktor či interleukin. Nejvíce pozornosti je věnováno I/D polymorfismu genu pro ACE. DD genotyp je spojen se zvýšeným rizikem u pacientů se srdečním selháním, včetně zvýšené mortality [19]. Raynolds et al studovali 102 pacientů v terminálním stadiu ischemické kardiomyopatie a našli u nich vyšší frekvenci DD genotypu než u kontrol [20].

Ze sledovaných polymorfismů genů pro ACE byl genotyp DD rizikový pro vznik koronární nemoci. Cambien et al byli první, kteří pozorovali vyšší prevalenci ACE DD genotypu u pacientů s anamnézou srdečního infarktu. U 610 pacientů po srdečním infarktu byl DD genotyp nalezen častěji než u 733 kontrol ($p < 0,007$) [21].

U pacientů s koronarograficky prokázanou nemocí koronárních tepen jich mělo významně více přítomný rizikový genotyp DD než u zdravých kontrol. DD genotyp byl signifikantně častěji přítomen u jedinců, kteří prodělali první srdeční infarkt

před 50. rokem [22]. Ve studii Raucha bylo vyšetřeno 69 pacientů po koronární angioplastice a srovnáno s 238 kontrolami. Byl vyšetřen polymorfismus v genu pro ACE. U pacientů bez rodinné anamnézy srdečního onemocnění nebyl nalezen vztah mezi DD genotypem a tíží koronárního postižení, prodělaným srdečním infarktem či hypertenzí. Avšak ve skupině pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou byl nalezen výrazně vyšší výskyt genotypu DD [23].

Ve studii CATS byl vyšetřen genotyp pro ACE u 96 pacientů. Bylo provedeno echokardiografické vyšetření na počátku studie a po ročním sledování. Pacienti s DD genotypem měli po roce významně větší objemy levé komory, enddiastolický i endsystolický, na rozdíl od těch, kteří měli genotyp ID nebo II [24].

Při vyšetřování asociace polymorfismů v genu pro ACE a v genu pro receptor 1 angiotenzinu 2 (ATR1) ve studii GEMIG (genetická predispozice a epidemiologie akutního srdečního infarktu v řecké populaci) byla zjištěna u 1 629 pacientů oproti 805 kontrolám častější přítomnost genotypu DD u ACE polymorfismu. U polymorfismu pro ATR1 nebyl nalezen rozdíl [25].

U ischemiků byly sledovány asociace některých dalších genetických polymorfismů s rizikem koronární nemoci. V oblasti humorálních působků se jedná zejména o gen kódující angiotenzin I, angiotenzin-konvertující enzym a receptor 1 pro angiotenzin 2.

V genu pro angiotenzin I se jedná o polymorfismus T174M a T235M. Při srovnání výskytu M- a T- alely polymorfismu T174M byla nalezena asociace mezi M174 alelou a výskytem ischemické choroby srdeční ve srovnání s kontrolní skupinou [26].

Naproti tomu nebyly nalezeny rozdíly v distribuci polymorfismu T235M v genu pro angiotenzin I a riziko koronární nemoci [27].

Existuje pouze omezené množství prací, které se zabývají geny kódujícími endotelin či receptory pro endotelin ETA a ETB u pacientů se srdečním selháním. V případě endotelinu 1 se naše práce řadí k prvním studiím, protože doposud byl nalezen pouze omezený počet podobných prací. Jednou z nich je CARDIGENE study, která se zabývá polymorfismem genu pro endotelin 1 (138 Insertion A, 61 G/T), receptor endotelinu ETA (-231 A/G, 1363 C/T) a receptor endotelinu ETB (30 A/G). Byla provedena u 433 pacientů a 400 věkově a pohlavím shodných kontrol. V této studii homozygoti pro T-alelu u 1363 C/T (cytozin/thymin) polymorfismu na exonu 8 v ETA receptorovém genu měli signifikantně více onemocnění dilatační kardiomyopatií.

Analýza ostatních polymorfismů neukázala rozdíly ve frekvenci genotypů či alel mezi pacienty a kontrolami [28].

U dilatační kardiomyopatie byly rovněž vyšetřovány polymorfismy genu pro endotelin 1, receptory ETA a ETB a bylo zjištěno, že polymorfismus ETA receptoru H323H (C/T) pro nositele T-alely byl negativním prediktorem přežívání [29].

V naší studii, která se zabývala korelacemi dvou polymorfismů v genu pro endotelin 1 a plazmatickými hladinami endotelinu 1 a big endotelinu, jsme nenalezli žádný vztah. Zdá se, že u chronického srdečního selhání jsou hladiny působků více ovlivněny hemodynamickými ukazateli a tíží onemocnění jako takového, která může překrývat vrozený genetický podklad. U pacientů s chronickým srdečním selháním jsme však našli signifikantní rozdíl v distribuci genotypů -3A/-4A polymorfismu pro endotelin 1 ve skupině pacientů s kardiotorakálním indexem (KTI) nad 60 % a s plicním městnáním. U pacientů s chronickým srdečním selháním s KTI nad 60 % se zvyšuje také počet nositelů genotypu ET-1 8002A (AA a AG geno-

typů) [30]. Mohla by existovat korelace mezi genetickými polymorfizmy a klinickými známkami plicního městnání u pacientů s těžším stupněm srdečního selhání. Tato asociace by mohla být zprostředkována tkáňovým endotelinovým systémem, jehož aktivitu lze v klinické praxi měřit jen obtížně.

U pacientů ischemiků se srdečním selháním, na rozdíl od pacientů s dilatační kardiomyopatií, byla nalezena alela A v polymorfismu G8002A jako riziková pro současná další onemocnění: diabetes mellitus, předchozí infarkt myokardu či ischemickou chorobu dolních končetin.

Genetická predispozice pro ischemickou chorobu srdeční je zakotvena přinejmenším z části na množství různých genetických polymorfizmů. Pro určení individuálního rizika ischemické choroby srdeční by bylo třeba vyšetření až několika stovek těchto polymorfizmů.

Závěr

Pacienti se srdečním selháním na podkladě ischemické choroby srdeční mají více přídatných onemocnění než pacienti s diagnózou dilatační kardiomyopatie.

Při vyšetření polymorfismu G8002A pro endotelin byla alela A spojena s vyšším rizikem přítomnosti přídatných onemocnění. Nelze však využít výskyt této alely jako prediktoru dalšího konkrétního onemocnění, lze ji však označit jako rizikovou.

Genetické vyšetření by tak mohlo přispět k další stratifikaci rizika těchto pacientů, k účinnější prevenci a individuálnímu přístupu v léčbě.

Podpořeno grantovým projektem IGA MZ NA 7360-3/2003.

Literatura

- Špinar J, Špinarová L, Vítovec J et al. Big endotelin a chronické srdeční selhání. *Vnitř Lék* 2002; 48: 3–7.
- Špinar J, Vítovec J. Chronické srdeční selhání. Brno: Medica Publishing 2000; 65s.
- Špinar J, Vítovec J. Ischemická choroba srdeční. Praha: Grada Publishing 2003.
- Cífková R, Horký K, Widimský J sr et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2004; 50: 709–722.
- The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058–2068.
- The MERIT-HF Study Group. Metoprolol CR/XL. Randomized Intervention Trial in Congestive Heart failure (MERIT-HF). Mortality study. *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
- Špinar J, Ludka O, Pozdíšek Z et al. Kontrola a léčba hypertenze při propuštění z interní kliniky. *Cor Vasa* 2004; 46: 360–364.
- Yanagisawa M, Kurihana H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411–415.
- Špinarová L, Toman J, Pospíšilová J et al. Humoral response in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1998; 65: 227–232.
- Bartůněk L. Endoteliny a chronická srdeční insuficience. *Vnitř Lék* 2000; 46(1): 54–57.
- Pacher R, Stanek B, Huelsman M et al. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 633–641.
- Špinar J, Vítovec J, Špác J et al. Non invasive prognostic factors in chronic heart failure. One year survival of 300 patients with diagnosis of chronic heart failure due to ischemic heart disease or dilative cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996; 56: 283–288.
- Špinar J, Vítovec J, Špinarová L et al. The value of big endothelin level and hemodynamic variables in heart transplant candidates. *Cor Vasa* 2000; 42: 495–500.
- Tiret L, Poirier O, Hallet V et al. The Lys198Asn polymorphism in the endothelin-1 gene is associated with blood pressure in overweight people. *Hypertension* 1999; 33: 1169–1174.
- Brugada R, Kelsey W, Lechin M et al. Role of candidate modifier genes on the phenotypic expression of hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Investig Med* 1997; 45: 542–551.
- Sharma P, Hingorani A, Jia H et al. Quantitative association between a newly identified molecular variant in the endothelin-2 gene and human essential hypertension. *J Hypertension* 1999; 17: 1281–1287.
- Vašků A, Izakovičová-Hollá L, Tschoplová S et al. An association of three polymorphisms in the gene coding for endothelin-1 in essential hypertension. *Atherosclerosis* 2000; 151: 255.
- Lajemi M, Gautier S, Poirier O et al. Endothelin gene variants and aortic and cardiac structure in never-treated hypertensives. *Am J Hypertension* 2001; 14: 755–760.
- 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.
- Raynolds 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.
- Cambien F, Poirier O, Lecerf L et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641–644.
- Manea D, Istrati V, Ichim A et al. A DNA variant of ACE gene (DD genotype) associates with an increased risk of development of coronary artery disease in younger individuals in Moldavian population. *Eur J Heart Fail* 2004; 3: 134.
- Rauchhaus M, Francis D, Handschug K et al. Different distribution of the angiotensin converting enzyme polymorphism in coronary patients with family histories. World Congress of Cardiology, Rio de Janeiro, Brazil, 1998, abstr. 2263.
- Pinto YM, van Gilst WH, Kingma H et al. 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.
- Andrikopoulos G, Richter D, Needham EWA et al. Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms with risk of acute myocardial infarction in a low coronary risk popula-

tion. Final results of the GEMIG study. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 648.

26. Stepanov VA, Spiridonova MG, Puzyrev TV et al. Association of angiotensin I gene polymorphism with coronary atherosclerosis. Eur Heart J 1999; 20: 184.

27. Klein B, Kempf R, Gok R et al. No association between M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and risk of coronary heart disease. Eur Heart J 1999; 20: 182.

28. Charron P, Tesson F, Poirier O et al. Identification of a genetic risk for idio-

pathic dilated cardiomyopathy. Involvement of a polymorphism in the endothelin receptor type A gene. Eur Heart J 1999; 20: 1587–1590.

29. Herrmann SM, Schmidt-Petersen K, Pfeifer J et al. A polymorphism in the endothelin-A receptor gene predicts survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 2001; 22: 1948–1953.

30. Špinarová L, Špinar J, Vašků A et al. Big endothelin in chronic heart failure:

marker of disease severity or genetic determination? Int J Cardiol 2004; 93: 63–68.

prof. MUDr. Lenka Špinarová, CSc., FESC
www.fnusa.cz
e-mail: lenka.spinarova@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 19. 9. 2005

Přijato po recenzi: 24. 10. 2005

www.urologickelisty.cz