

Polimorfizam gena ACE kao genetska predispozicija razvoja bolesti koronarnih arterija

Žilić, Petra

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:166:985135>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-18**

Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Science](#)



Sveučilište u Splitu

Prirodoslovno-matematički fakultet

Odjel za biologiju

Petra Žilić

**POLIMORFIZAM GENA ACE KAO GENETSKA PREDISPOZICIJA RAZVOJA
BOLESTI KORONARNIH ARTERIJA**

Završni rad

Split, 2024.

Sveučilište u Splitu

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Hrvatska

POLIMORFIZAM GENA ACE KAO GENETSKA PREDISPOZICIJA RAZVOJA BOLESTI KORONARNIH ARTERIJA

Petra Žilić

SADRŽAJ

Koronarna arterijska bolest (CAD) predstavlja jedan od vodećih uzroka smrti u većini razvijenih zemalja. Glavni problem te bolesti je suženje ili blokada koronarnih arterija koje opskrbljuju srce krvlju, što dovodi do smanjenog protoka krvi i može izazvati srčani udar. Jedan od ključnih čimbenika uključenih u razvoj kardiovaskularnih bolesti je renin-angiotenzinski sustav (RAS). Unutar tog sustava, angiotenzin-konvertirajući enzim (ACE) ima ključnu ulogu, jer pretvara angiotenzin I u angiotenzin II. Polimorfizam gena ACE ima važan utjecaj na razine enzima ACE u tijelu. Postoje tri glavna genotipa - DD, ID, i II. Genotip DD povezan je s najvišim razinama proteina ACE u cirkulaciji, što može povećati rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti, dok genotip II pokazuje najniže razine proteina ACE, što može biti zaštitno u određenim situacijama.

Rad sadrži: 24 stranice i 4 slike; jezik govornika: hrvatski

Ključne riječi: RAS (renin-angiotenzinski sustav), CAD (koronarna arterijska bolest), ACE (angiotenzin-konvertirajući enzim), genetika, polimorfizam, angiotenzin II, ateroskleroza, insercija, delecija, genotip

Mentor:

prof.dr.sc. Jasna Puizina

Ocjenjivači:

prof.dr.sc. Mate Šantić

doc. dr. sc. Antonela Sovulj

Rad prihvaćen: 17.09.2024.

University of Split

Bachelor thesis

Faculty of Science

Department of Biology

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Croatia

ACE GENE POLYMORPHISM AS A GENETIC PREDISPOSITION FOR THE DEVELOPMENT OF CORONARY ARTERY DISEASE

Petra Žilić

ABSTRACT

Coronary artery disease (CAD) is one of the leading causes of death in most developed countries. The main problem of this disease is the narrowing or blockage of the coronary arteries that supply the heart with blood, which leads to reduced blood flow and can cause a heart attack. One of the key factors involved in the development of cardiovascular diseases is the renin-angiotensin system (RAS). Within this system, angiotensin-converting enzyme (ACE) plays a key role, as it converts angiotensin I to angiotensin II. The polymorphism of the ACE gene has an important influence on the levels of the ACE enzyme in the body. There are three main genotypes - DD, ID, and II. The DD genotype is associated with the highest levels of ACE in the circulation, which may increase the risk of developing cardiovascular disease, while the II genotype shows the lowest levels of ACE, which may be protective in certain situations.

The paper contains: 24 pages and 4 images; Speaker's language: Croatian

Keywords: RAS (renin-angiotensin system), CAD (coronary artery disease), ACE (angiotensin-converting enzyme), genetics, polymorphism, angiotensin II, atherosclerosis insertion, deletion, genotype

Mentor:

prof.dr.sc. Jasna Puizina

Reviewers:

prof.dr.sc. Mate Šantić

doc. dr. sc. Antonela Sovulj

Thesis accepted: 17.09.2024.

Sadržaj

1. UVOD	1
2.1. GRAĐA I FIZIOLOGIJA SRCA	2
2.2. GRAĐA I FIZIOLOGIJA KORONARNIH ARTERIJA	3
2.3. KORONARNA ARTERIJSKA BOLEST (CAD)	5
2.3.1. Etiologija	6
2.3.2. Epidemiologija	6
2.3.3. Patofiziologija	6
2.3.4. Dva glavna oblika CAD	8
2.3.5. Prevencija	9
2.3.6. Dijagnoza i simptomi	9
2.3.7. Terapija CAD	10
2.4. RAS - KLJUČNI REGULATOR KARDIVASKULARNE FUNKCIJE	12
2.4.1. Renin angiotensin sustav (RAS)	12
2.4.2. Prva saznanja o RAS-u	13
2.4.3. Mehanizam RAS	14
2.4.4. Angiotenzin II	14
2.4.5. Angiotenzin-konvertirajući enzim	15
2.4.6. Gen ACE	16
2.5. POVEZANOST POLIMORIZMA GENA ACE I KORONARNE ARTERIJSKE BOLESTI	17
2.5.1. Polimorfizam gena ACE	17
2.5.2. Polimorfizam gena ACE i koronarna bolest srca	18
2.5.2.1. Istraživanje provedeno u istočnoj Indiji	18
2.5.2.2. Istraživanje provedeno u Iranu	19
3. ZAKLJUČAK	21
4. LITERATURA	22

1. UVOD

Koronarna arterijska bolest (CAD) danas je jedan od glavnih uzročnika smrti u većini razvijenih zemalja. Od 1990-ih do 2000-ih godina, smrtnost zbog akutnog infarkta miokarda (IM) smanjila se za oko 50% (Shao i sur., 2020.).

Ateroskleroza koja je najčešći uzrok CAD predstavlja složen proces koji uključuje niz međusobno povezanih procesa, kao što su poremećaji lipida, tromboza, upala, aktivacija vaskularnih glatkih mišićnih stanica, aktivacija trombocita, oksidativni stres, promjene u metabolizmu matriksa i genetski faktori (Shao i sur., 2020.).

Čimbenici rizika za CAD uključuju: hipertenziju (povišen krvni tlak), poremećaje metabolizma lipida i lipoproteina, dijabetes melitus, kroničnu bolest bubrega, dob (stariji uzrast), spol (moguće varijacije između muškaraca i žena), način života (pušenje, prehrana, pretilost), obiteljsku anamnezu (genetska predispozicija) (Shao i sur., 2020.).

Srce je mišić koji pumpa krv kroz tijelo, a za svoje funkcioniranje zahtijeva stalnu opskrbu krvlju. Međutim, krv koja prolazi kroz srčani mišić ista ga ne hrani već se srce opskrbljuje krvlju putem svojih vlastitih arterija, poznatih kao koronarne arterije (Kolakušić i Tomić, 2020.).

Koronarna arterijska bolest nastaje u uvjetima kada je protok krvi kroz koronarne arterije djelomično ili potpuno blokiran. Najčešći uzrok ove blokade je ateroskleroza, proces u kojem se arterije zadebljaju zbog nakupljanja lipidnih naslaga i formiranja aterosklerotskih plakova (Vargas i sur., 2022.).

Renin-angiotenzin sustav (RAS) ključan je za regulaciju srčane, vaskularne i bubrežne funkcije kroz kontrolu vaskularnog tonusa te ravnoteže soli i vode u tijelu (Fountain i sur., 2024.). Osim svojih osnovnih fizioloških uloga, RAS igra značajnu ulogu u patofiziologiji različitih stanja kao što su hipertenzija, zatajenje srca, druge kardiovaskularne bolesti i bolesti bubrega. Kada je ovaj sustav prekomjerno aktiviran, može pogoršati ova stanja i pridonijeti njihovom razvoju. Angiotenzin-konvertirajući enzim (ACE) kao najvažniji enzim ovog sustava stvara angiotenzin II koji predstavlja primarnog posrednika fizioloških učinaka sustava RAS (Fountain i sur., 2024.).

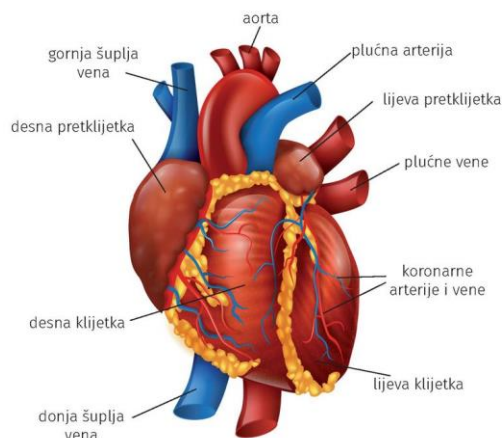
Polimorfna varijanta gena ACE povezana je s višim razinama angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) u cirkulaciji. Ova genetska varijanta može uzrokovati povišen krvni tlak, povećano opterećenje srca i oštećenje krvnih žila, čime se povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti. Na taj način nosi povećan rizik od razvoja infarkta miokarda (srčanog udara) i kardiomiopatija, što su ozbiljna stanja koja utječu na srčanu funkciju (Tousoulis, 2017.). Modifikacije gena ACE također utječu na razvoj CAD te će u ovom radu biti naglasak na polimorfizmu ovog gena kao nepromjenjivog genetskog čimbenika za razvoj ove bolesti.

2.1. GRAĐA I FIZIOLOGIJA SRCA

Srce predstavlja organ smješten u prsnoj šupljini, između pluća, u području koje se naziva medijastinum. Okruženo je membranom zvanom perikard, koja ga odvaja od drugih struktura u medijastinumu (web izvor: <https://www.nursinghero.com/study-guides/nemcc-ap/heart-anatomy>). Srce teži oko 300 grama te je otprilike veličine ljudske šake, a ima oblik naopako okrenutog čunja. Blizu kralježnice nalazi se stražnja strana srca, dok je prednja strana blizu prsne kosti i hrskavica rebara. Gornji dio srca, nazvan baza, nalazi se na razini treće rebarne hrskavice i na njega su pričvršćene velike vene i arterije. Vrh srca, nazvan apex, nalazi se lijevo od prsne kosti, između četvrtog i petog rebra. Desna strana srca je okrenuta prema naprijed, dok je lijeva strana usmjerena prema natrag (Kolakušić i Tomić, 2020.). Ljudsko srce ima četiri komore: po jedna pretklijetka (atrij) nalazi se na lijevoj i desnoj strani isto vrijedi i za po jednu klijetku (ventrikul). Pretklijetke primaju krv i stezanjem je guraju u klijetke koje zatim pumpaju krv u pluća ili ostatak tijela. Srčani zid ima tri sloja: epikard, miokard i endokard. Vanjski sloj naziva se epikard, koji je ujedno i visceralni sloj perikarda i čvrsto je povezan s miokardom, srednjim i najdebljim slojem koji omogućuje kontrakcije srca. Endokard je unutarnji sloj srca i on oblaže šupljine srčanih komora (web izvor: <https://www.nursinghero.com/study-guides/nemcc-ap/heart-anatomy>).

Cirkulacija u tijelu odvija se kroz dva povezana optoka: mali (plućni) i veliki (sistemski) optok. Malim (plućnim) optokom krvi, krv se prenosi do pluća. U plućima dolazi do oslobađanja krvi od ugljikovog dioksida te obogaćivanja kisikom i kao takva se vraća u lijevu stranu srca. Veliki optok krvi povezuje srce sa ostalim organima i tkivima. Njegova uloga je distribucija ove oksigenirane krvi koja je bogata hranjivim tvarima po cijelom tijelu i prikupljanje ugljikovog dioksida i otpadnih tvari, vraćajući deoksigeniranu krv u desnu stranu srca, odakle ponovo ulazi u plućni optok (web izvor: <https://www.nursinghero.com/study-guides/nemcc-ap/heart-anatomy>).

Srce je izgrađeno od kardiomiocita, to su specijalizirane stanice srčanog mišića, a koje su izuzetno aktivne tijekom cijelog života. Kao i sve stanice, kardiomiociti trebaju kisik i hranjive tvari te moraju eliminirati otpadne tvari. Međutim, zbog stalne aktivnosti srca, kardiomiociti imaju još veću potrebu za opskrbom krvlju. Krv koja prolazi kroz srčane komore ne sudjeluje u prehrani srčanog mišića, stoga se srce opskrbljuje putem posebnog krvotoka koji dolazi kroz koronarne arterije (Krpmotić-Nemanić i Marušić, 2007.). Pojednostavljeni prikaz građe srca prikazan je na Slici 1.



Slika 1- Osnovna građa srca. Preuzeto iz https://www.profil-klett.hr/sites/default/files/styles/sx_1170/public/srce

2.2. GRAĐA I FIZIOLOGIJA KORONARNIH ARTERIJA

Koronarne arterije, glavne krvne žile koje opskrbljuju srce krvlju, nazivaju se tako zbog svoje vijugave putanje oko srca, nalik vijencu. Lijeva i desna koronarna arterija izlaze iz aorte i granaju se oko srca. Iako srce troši najviše kisika čak i u mirovanju, pri fizičkom naporu potreba za kisikom značajno raste, što može rezultirati povećanim protokom krvi kroz koronarne arterije do čak šest puta. Koronarni protok se prilagođava potrebama srčanog mišića pomoću različitih mehanizama. Koronarne arterije stvara početni dio aorte koji izlazi iz lijevog ventrikula srca. Tri proširenja na stijenci aorte, a koja se nalaze iznad semilunarnog zaliska tvore aortne sinuse (web izvor: <https://www.nursinghero.com/study-guides/nemcc-ap/heart-anatomy>). Lijevi stražnji sinus aorte i sinus prednje aorte, pokreću lijevu i desnu koronarnu arteriju. Treći sinus, odnosno onaj stražnji desni aortalni sinus obično ne daje žilu. One grane koronarnih arterija koje se nalaze na površini srca i prate njegove brazde nazivaju se epikardijalne koronarne arterije (Tousoulis, 2017.). Slika 2 i Slika 3 prikazuju epikardijalne koronarne arterije na površini srčanog mišića.

Lijeva koronarna arterija distribuira krv u lijevu stranu srca, lijevi atrij i ventrikul te interventrikularni septum. Ona nastaje iz stražnjeg lijevog sinusa odnosno aortnog sinusa, iznad samog korijena aorte, a na početku uzlazne aorte. Deblo predstavlja početak lijeve koronarne arterije i nalik je na kratku granu koja prolazi između lijevog atrijalnog dodatka i truncusa pulmonalisa (Tousoulis, 2017.). Ova koronarna arterija dijeli se na cirkumfleksnu arteriju (LCx) te veću prednju interventrikularnu arteriju, također poznatu kao lijeva prednja silazna arterija (LAD engl. left anterior descending) (Tousoulis, 2017.; Kolakušić i Tomić, 2020.).

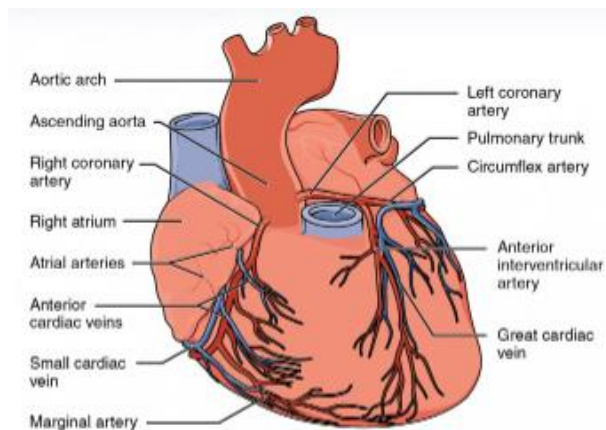
Cirkumfleksna arterija (LCx) nalazi se na lijevoj strani koronarnog žlijeba i proteže se do lijevog atrioventrikularnog žlijeba, odnosno nalazi se u blizini mitralnog ušća. Njezine grane nazivaju se tupe marginalne grane (OM, engl. obtuse marginal) i označavaju se redom od proksimalne do

distalnih kao OM1, OM2, OM3... Lijeve marginalne arterije je glavni ogranak ove arterije, a ogranci LCx-a opskrbljuju većinu lijevog atrija, dio prednjeg papilarnog mišića te stražnje i lateralne zidove lijevog ventrikula (Tousoulis, 2017.). Približno kod polovice ljudskih srca ova arterija opskrbljuje i sinus-atrijski čvor. Istraživanjima je potvrđeno da u 10-15% ljudi lijeva cirkumfleksna arterija tzv, "lijeva varijanta" se spaja s desnom koronarnom arterijom i kao takve imaju zajedničku ulogu opskrbe stražnje silazne arterije (Tousoulis, 2017.).

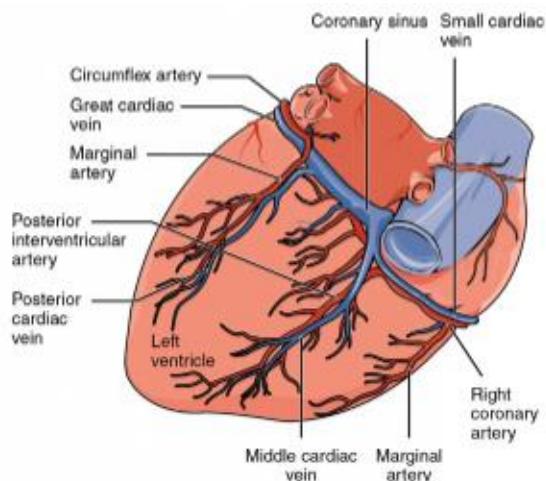
Lijeve prednje silazne arterije proizlazi iz lijeve koronarne arterije. Ova arterija ima ulogu opskrbe prednjeg septuma i slobodnu prednju stijenku lijevog ventrikula. Razlikuje se njezin proksimalni, srednji i distalni dio te se pruža prema apexu srca pri čemu prati njegovu zaobljenost. Postoje i dijagonalni ogranaci koji se razlikuju veličinom i brojem, a označavaju se oznakama D1, D2, D3 i to od proksimalnog prema distalnom (Tousoulis, 2017.).

Desna koronarna arterija započinje iz desnog sinusa, zatim prolazi iza plućne arterije i spušta se niz atrioventrikularni žlijeb te se na tom mjestu zakreće u stražnji interventrikularni žlijeb. Dijeli se kao i lijeva na tri dijela: proksimalni, srednji i distalni, pri čemu se onaj proksimalni segment pruža od ušća do početka prve akutne marginalne arterije. Brojne grane koje izlaze iz desne koronarne arterije opskrbljuju desnu stranu srca. Desna akutna marginalna arterija koja predstavlja najveći ogranak, ima ulogu opskrbe desnog ventrikula i grana se na ogranke AM1, AM2, AM3 itd. Na svom silaznom putu prema stražnjoj strani srca, postoje još 2-3 ogranka koje desna koronarna arterija daje, dok ju paralelno prate srčani živčani splet, limfne žile i sitne srčane vene. Važno je spomenuti i 2 glavne grane: konusna i sinus-atrijska. Ona koja prva izlazi je konusna arterija i može izlaziti kao odvojena iz desnog koronarnog sinusa ili može prolaziti od ušća desne koronarne arterije. Glavna uloga joj je opskrba desnog ventrikula s gornjim i prednjim ograncima. Iz proksimalnog dijela desne koronarne arterije izlazi sinus-atrijska arterija, koja u 50-70% ljudi opskrbljuje sinus-atrijski čvor (Tousoulis, 2017.).

Postoje tri varijante koronarnih dominacija koje određuju koja koronarna arterija opskrbljuje stražnju silaznu arteriju. Desnu dominaciju karakterizira opskrba stražnje silazne arterije desnom koronarnom arterijom. Ako se radi o opskrbi lijevom koronarnom arterijom, tada govorimo o lijevoj dominaciji. Postoje slučajevi u kojem obje koronarne arterije opskrbljuju stražnju silaznu arteriju, što se naziva kodominantna koronarnih dominacija. U oko 70% populacije prisutna je desna koronarna dominacija, dok lijeva dominacija prisutna u 20% populacije (Tousoulis, 2017.).



Slika 2- Pogled srijeda na srce pokazuje istaknute koronarne površinske žile. Preuzeto iz <https://www.nursinghero.com/study-guides/nemcc-ap/heart-anatomy/>



Slika 3- Stražnja slika srca pokazuje istaknute koronarne površinske žile. Preuzeto iz <https://www.nursinghero.com/study-guides/nemcc-ap/heart-anatomy/>

2.3. KORONARNA ARTERIJSKA BOLEST (CAD)

Bolest koronarnih arterija je stanje u kojem srčanom mišiću nedostaje odgovarajuća opskrba krvlju i kisikom. Ovo obično nastaje zbog stvaranja plakova unutar koronarnih arterija, što otežava protok krvi (Shahjehan i Bhutta, 2023.). U većini razvijenih zemalja, CAD je najčešće uzrokovana aterosklerozom koronarnih arterija. Dok je početkom 20. stoljeća bila rijedak uzrok smrti, smrt zbog ove bolesti dostigla je vrhunac sredinom 1960-ih godina, a zatim je počela opadati. Ipak, bolest koronarnih arterija i dalje je vodeći uzrok smrti u svijetu (Dalen i sur., 2014.).

2.3.1. Etiologija

Bolest koronarnih arterija uzrokovana je kombinacijom različitih čimbenika koji se mogu podijeliti na nepromjenjive i promjenjive. Nepromjenjivi čimbenici uključuju spol, dob, obiteljsku povijest i genetiku, dok promjenjivi čimbenici uključuju pušenje, pretilost, razine lipida u krvi i psihosocijalne varijable (Dalen i sur., 2014.). U zapadnim zemljama, ubrzan način života i konzumacija brze hrane doprinose većem broju slučajeva ishemijskih bolesti srca. Bolja primarna zdravstvena zaštita u srednjim i višim socioekonomskim skupinama pomakla je incidenciju bolesti prema starijoj dobi. Pušenje ostaje glavni uzrok kardiovaskularnih bolesti, dok je muški spol skloniji riziku od ženskog. Hiperkolesterolemija, odnosno visoka razina LDL kolesterola, značajno povećava rizik od bolesti koronarnih arterija, dok povišene razine HDL kolesterola mogu smanjiti taj rizik (Dalen i sur., 2014.).

2.3.2 Epidemiologija

Bolest koronarnih arterija je česta u razvijenim zemljama, ali i u zemljama koje su u procesu razvoja. Prema jednoj studiji, CAD čini 2,2% globalnog zdravstvenog tereta i 32,7% kardiovaskularnih bolesti (Dalen i sur., 2014.). Također uočeno je da učestalost CAD-a raste s dobi, bez obzira na spol. U četrdesetim godinama omjer oboljelih muškaraca u odnosu na žene je 8:1. Najviše muškaraca obolijeva u dobi od 50 do 60 godina, dok žene najčešće obolijevaju između 60. i 70. godine. Općenito, žene razvijaju aterosklerotske promjene oko 10 godina kasnije od muškaraca (Dalen i sur., 2014.). Prema podacima koje je objavila Svjetska zdravstvena organizacija, godišnje kao posljedica bolesti srca i krvnih žila oko 17,9 milijuna ljudi širom svijeta završi smrtnim ishodom. Predviđanja nagađaju da će do 2030. godine ta brojka doseći 23 milijuna. U Hrvatskoj je 2018. godine od kardiovaskularnih bolesti umrlo 23.048 osoba, što čini 43,7% svih smrti. Kardiovaskularne bolesti su te godine prouzročile 49% smrti žena (13.093) i 38,3% smrti muškaraca (9.955) (web izvor: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/svjetski-dan-srca-2019/>).

2.3.3. Patofiziologija

Patofiziologija bolesti koronarnih arterija (CAD) karakterizirana je razvojem aterosklerotskog plaka koji je nakupina masnog materijala unutar krvnih žila (Dalen i sur., 2014.). Ovaj plak sužava lumen žile i ometa protok krvi. Primarni događaj koji inicira razvoj ateroskleroze je nakupljanje LDL (lipoprotein niske gustoće) čestica u subendotelnom matriksu krvnih žila. Ovo nakupljanje postaje izraženije kada su razine cirkulirajućeg LDL-a povišene, a povećani su i transport i zadržavanje LDL-a na mjestima sklonim stvaranju lezija (Lusis, 2000.). LDL kolesterol pasivno prolazi kroz spojeve između endotelnih stanica (EC), a njegovo zadržavanje u stijenci krvnih žila uključuje interakcije između apolipoproteina B (apoB), koji je sastavni dio LDL-a, i proteoglikana prisutnih u matriksu (Lusis, 2000.).

Osim LDL-a i drugi lipoproteini koji sadrže apoB, poput lipoproteina(a) i ostataka lipoproteina, također se mogu akumulirati u intimi krvnih žila i potaknuti aterosklerozi. Lipoprotein(a) je sličan LDL-u, ali sadrži dodatni polipeptid nazvan apolipoprotein(a), koji je povezan s apoB putem disulfidnog mosta. Lipoprotein(a) je posebno aterogen jer, uz akumulaciju u stijenci krvnih žila, ima dodatne učinke na fibrinolizu (proces razgradnje krvnih ugrušaka) i rast glatkih mišićnih stanica (SMC), što dodatno potiče razvoj aterosklerotskih lezija (Lusis, 2000.).

Nakon oštećenja krvne žile, monociti ulaze u subendotelni prostor, postaju makrofagi i preuzimaju oksidirane čestice LDL-a. LDL mora biti značajno modificiran, posebno kroz proces oksidacije, prije nego što ga makrofagi mogu učinkovito preuzeti i stvoriti pjenaste stanice (Lusis, 2000.). Oksidacija LDL-a čini ga prepoznatljivijim za makrofage, koji su stanice imunološkog sustava odgovorne za uklanjanje stranih tvari i otpadnih produkata iz tijela (Lusis, 2000.).

Kada se LDL oksidira, njegova struktura se mijenja na način koji olakšava njegovu internalizaciju putem specifičnih receptora na površini makrofaga. Ovi modificirani lipoproteini prepoznaju se kao strane čestice i brzo se uklanjaju iz cirkulacije. Unutar makrofaga, oksidirani LDL se razgrađuje i stvara pjenaste stanice. Pjenaste stanice vremenom se nagomilaju i tada tvore pjegaste naslage (aterome, odnosno plakove) koje su prekrivene fibroznom kapom u unutarnjoj stijenci arterije. Aktivacija T-stanica i oslobađanje citokina dodatno pogoršavaju patološki proces. Fibrozni plakovi u aterosklerozi karakterizirani su rastućom masom izvanstaničnih lipida, koja se uglavnom sastoji od kolesterola i njegovih estera. Osim toga, plakovi uključuju nakupljanje glatkih mišićnih stanica (SMC) i izvanstaničnog matriksa koji potječe iz tih stanica (Lusis, 2000.).

Citokini i faktori rasta koje izlučuju makrofagi i T stanice igraju ključnu ulogu u ovom procesu. Oni su važni za:

1. Migraciju i proliferaciju SMC: Citokini i faktori rasta potiču glatke mišićne stanice da se premjeste iz medijskog sloja krvne žile u intimu, gdje se množe i doprinose rastu plakova (Lusis, 2000.).
2. Proizvodnju izvanstaničnog matriksa: Ovi faktori također stimuliraju glatke mišićne stanice da proizvode izvanstanični matriks, koji se sastoji od kolagena, elastina i drugih proteina koji pomažu u formiranju i stabilizaciji plaka (Shahjehan i Bhutta, 2023.).

Tijekom vremena, plak može rasti ili postati stabilan. Ako se stabilizira, formira se fibrozna kapica, a lezija može s vremenom kalcificirati što je proces sličan stvaranju kosti. Ako lezija postane značajna, može smanjiti dotok krvi u miokard tijekom povećanih zahtjeva, što dovodi do simptoma angine pectoris. Karakteristični simptomi su bol, pritisak ili nelagoda u prsima. Ovi simptomi pogoršavaju se u slušaju fizičkog napora ili emocionalnog stresa. Bolest koronarnih arterija može se manifestirati na dva glavna načina: kao stabilna ishemijska bolest srca (SIHD) ili kao akutni koronarni sindrom (ACS). Ako se bolest ne liječi ili ne kontrolira, može dalje napredovati do kongestivnog zatajenja srca (CHF), što je stanje u kojem srce više ne može učinkovito pumpati krv (Shahjehan i Bhutta, 2023.).

2.3.4. Dva glavna oblika CAD

Izraz "stabilna ishemijska bolest srca" (SIHD) često se koristi kao sinonim za kroničnu bolest koronarnih arterija (CAD). SIHD obuhvaća različita stanja u kojima dolazi do ponavljajućeg nesklada između opskrbe kisikom i potreba miokarda, što dovodi do ishemijske srčanog mišića (Dababneh i sur., 2024.). SIHD uključuje pacijente s poznatom ishemijskom bolešću srca (IHD) koji imaju sindrome stabilne boli, kao što je kronična angina pectoris ili pacijente s novonastalom, niskorizičnom boli u prsima, koja može biti znak niskorizične, nestabilne angine (UA). Najčešći uzrok kronične ishemijske srca je opstrukcija koronarne arterije zbog aterosklerotske bolesti, koja ograničava protok krvi i kisika do srčanog mišića, uzrokujući bol i druge simptome (Dababneh i Goldstein, 2024.). Stabilna ishemijska bolest srca (SIHD) može biti potpuno asimptomatska, čak i kada je prisutna značajna aterosklerotska bolest, koja je najčešći prethodnik ishemijske bolesti srca (IHD). Istraživanja su pokazala da ateroskleroza, koja je odgovorna za sužavanje i opstrukciju koronarnih arterija, započinje već u djetinjstvu i postupno se razvija tijekom desetljeća. Tijekom tog razdoblja, pacijenti su često potpuno bez simptoma (Dababneh i Goldstein, 2024.).

Simptomi se obično javljaju tek kada bolest dosegne kritičnu fazu, kada opstrukcija koronarne arterije doseže najmanje 50% lumena krvne žile. U tom trenutku može doći do smanjenog protoka krvi do srčanog mišića, što može uzrokovati simptome kao što su bol u prsima (angina pectoris) ili druge znakove ishemijske. Međutim, čak i u toj fazi, neki pacijenti mogu ostati bez simptoma (Dababneh i Goldstein, 2024.).

Akutni koronarni sindrom (ACS) predstavlja manifestaciju koronarne bolesti srca (CHD) i obično nastaje uslijed poremećaja aterosklerotskog plaka u koronarnim arterijama. ACS obuhvaća tri glavne kliničke slike (Braun i sur., 2018.). Infarkt miokarda s ST-elevacijom (STEMI) pri čemu ovo stanje karakterizira značajno povišenje ST-segmenta na EKG-u, što ukazuje na potpuni prekid protoka krvi u jednom ili više dijelova srčanog mišića zbog potpune opstrukcije koronarne arterije (Akbar i sur., 2024.). Drugi slučaj odnosi se na infarkt miokarda bez ST-elevacije (NSTEMI). Kod ovog stanja, ST-segment na EKG-u nije povišen, ali postoje znakovi oštećenja srčanog mišića. Infarkt se događa zbog djelomične opstrukcije koronarne arterije koja smanjuje protok krvi do srčanog mišića, uzrokujući ishemijsku i oštećenje (Basit i sur., 2024.). Posljednja klinička slika odnosi se na nestabilnu anginu koja uključuje bol u prsima ili druge simptome ishemijske koji su nepredvidivi, učestali ili ozbiljni, ali nije došlo do značajnog oštećenja srčanog mišića. Nestabilna angina može biti prethodnica STEMI ili NSTEMI i zahtijeva hitnu medicinsku intervenciju (Kloner i Chaitman, 2017.).

ACS je ozbiljno stanje koje zahtijeva detaljno liječenje kako bi se minimizirao oštećenje srčanog mišića i poboljšali ishod i prognoza pacijenta (Tousoulis, 2017.).

2.3.5. Prevencija

Prevencija CAD temelji se na kontroli rizičnih faktora. Rizični faktori dijele se na one koji su pod ljudskim utjecajem, poput pušenja i visokih razina masnoća u krvi (hiperlipoproteinemija), te one na koje ne možemo utjecati, kao što su spol i genetska predispozicija. Promjenjivi čimbenici su oni koji su ključni jer se na njih može utjecati. Razlikujemo primarnu i sekundarnu prevenciju kod kojih se primarna temelji na mjerama za sprječavanje nastanka bolesti. Sekundarnoj pak prevenciji cilj je spriječiti napredovanje već nastale bolesti (Vrhovac i sur., 2008.). U čimbenike koji su podložni promjenama spada uvrštavanje raznovrsne prehrane bogate vlaknima i nezasićenim masnim kiselinama. Ništa manje bitan nije ni prestanak pušenja te vođenje zdravog i aktivnog života. Pokazalo se da redovita aerobna aktivnost umjerenog intenziteta, poput brzog hodanja 30 do 60 minuta dnevno, pet do sedam dana tjedno, značajno smanjuje smrtnost od kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata sa stabilnom bolesti koronarnih arterija (CAD). Naime, istraživanja su pokazala smanjenje rizika smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti, kao i moguće smrtnosti od svih uzroka. Međutim, ova vrsta tjelesne aktivnosti ne čini se da smanjuje rizik od srčanog udara (MI) (Braun i sur., 2018.). U daljnjem tekstu naglasak će biti na jednom od čimbenika koji nije podložan promjeni, a radi se o genetičkoj predispoziciji

2.3.6. Dijagnoza i simptomi

Kod pacijenata bez poznate koronarne arterijske bolesti (CAD), detaljna anamneza igra ključnu ulogu u procjeni rizika od budućeg kardiovaskularnog događaja. Povijest bolesti pomaže identificirati relevantne komorbiditete i omogućuje isključivanje drugih potencijalnih uzroka boli u prsima.

Anamneza bi trebala obuhvatiti sljedeće aspekte:

1. Prehrana: Informacije o pacijentovim prehranbenim navikama, uključujući unos masti, soli i prerađene hrane, te konzumaciju voća i povrća.
2. Tjelesna aktivnost: Detalji o razini i učestalosti tjelesne aktivnosti, uključujući vježbanje i dnevne aktivnosti.
3. Obiteljska povijest srčanih bolesti: Podaci o prisutnosti srčanih bolesti, hipertenzije, dijabetesa ili drugih kardiovaskularnih rizika u obitelji.
4. Socijalna anamneza: Informacije o pacijentovom zanimanju, životnim uvjetima, stresnim faktorima, te korištenju duhana i alkohola.

Ove informacije omogućuju liječnicima da preciznije procijene kardiovaskularni rizik i odrede odgovarajuće preventivne ili dijagnostičke mjere. Koronarna arterijska bolest (CAD) razvija se postupno tijekom dugog vremenskog perioda, a simptomi se manifestiraju ovisno o stadiju bolesti.

Najčešći simptomi CAD-a uključuju:

1. Kratkoća daha: Javlja se zbog smanjene opskrbe srca kisikom, osobito tijekom fizičkog napora.
2. Izuzetan umor: Umor nakon fizičke aktivnosti može biti znak da srce ne dobiva dovoljno kisika zbog suženih arterija (Shahjehan i Bhutta, 2023.).
3. Bol u prsima (angina pectoris): Ovo je najčešći simptom i obično se javlja kao pritisak, stezanje ili peckanje u prsima, koje se može proširiti u ruke, vrat, čeljust ili leđa (Kloner i Chaitman, 2017.).

Nerijetko prvi simptom kod oboljelog može biti intenzivnija bol u prsima ili čak iznenadni infarkt miokarda (srčani udar). Važno je napomenuti da kod nekih osoba koronarna bolest može biti asimptomatska, što znači da nemaju nikakve vidljive simptome dok bolest ne napreduje do ozbiljnijeg stadija. Asimptomatska koronarna bolest posebno je opasna jer može ostati neotkrivena dok ne dođe do ozbiljnog kardiovaskularnog događaja (Shahjehan i Bhutta, 2023.).

Neinvazivno oslikavanje srca postaje sve važniji alat u procjeni CAD-a. Trenutno se za procjenu ove bolesti koriste testovi poput konvencionalnog elektrokardiograma (EKG) u mirovanju i pod stresom, ehokardiografije, kao i oslikavanja perfuzije miokarda, što je najčešće korištena metoda za procjenu sumnje na ishemiju miokarda (Miller i Shaw, 2006.).

Uz ove metode, razvijaju se i nove tehnike za neinvazivnu procjenu perfuzije miokarda i koronarne angiografije, poput kompjutorizirane tomografije srca (CT), magnetske rezonancije srca (MRI) i pozitronske emisijske tomografije (PET). Ove suvremene metode omogućuju detaljniji uvid u stanje srca i krvnih žila, što doprinosi točnijem dijagnosticiranju i planiranju optimalnog liječenja CAD-a (Miller i Shaw, 2006.). Koronarografija je specifična vrsta angiografije koja se koristi za detaljno ispitivanje koronarnih arterija, a izvodi se invazivnim putem. Ova metoda se smatra zlatnim standardom u anatomskom istraživanju koronarnih arterija, jer pruža najpreciznije informacije o njihovom stanju. Također, koronarografija je ključni prvi korak u odlučivanju o daljnjim terapijskim postupcima, uključujući perkutanu koronarnu intervenciju (PCI) ili kiruršku revaskularizaciju (Braun i sur., 2018.).

Unatoč tome što je invazivna procedura, koronarografija se koristi vrlo često zbog svojih značajnih prednosti i izuzetno niske stope komplikacija. Zahvaljujući napretku u medicinskoj tehnologiji i tehnikama, ona je postala esencijalno dijagnostičko sredstvo u procjeni i liječenju bolesti koronarnih arterija (Braun i sur., 2018.).

2.3.7. Terapija CAD

Konzervativno liječenje bolesti koronarnih arterija (CAD) usmjereno je na zaustavljanje napredovanja ateroskleroze, ublažavanje simptoma i sprječavanje aterotrombotskih događaja. Ovaj pristup uključuje promjene u načinu života, kao što su redovita tjelovježba i zdrava prehrana,

u kombinaciji s medicinskom terapijom, koja je temelj liječenja CAD-a. Medicinska terapija obično obuhvaća antiishemične lijekove, kao što su beta-blokatori ili inhibitori kalcijevih kanala, te nitrati. Osim toga, uključuje i lijekove koji sprječavaju aterotrombotske događaje i kontroliraju čimbenike kardiovaskularnog rizika (Dababneh i Goldstein, 2024.).

Statini se koriste za liječenje hiperkolesterolemije, djelujući kao inhibitori enzima hidrosimetilglutaril-CoA reduktaze. Ovi lijekovi snižavaju razine ukupnog kolesterola, LDL kolesterola (lipoproteina niske gustoće) i triglicerida (Sizar i sur., 2024.). Kod osoba s visokim rizikom od aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti, potrebne su agresivnije terapijske strategije, uključujući statine visokog intenziteta, koji smanjuju rizik od velikih kardiovaskularnih događaja, revaskularizacije i moždanog udara, posebno kod bolesnika mlađih od 75 godina (Sizar i sur., 2024.). Za pacijente starije od 75 godina, kao i one koji ne podnose terapiju statinima visokog intenziteta, preporučuje se umjereno intenzivna terapija statinima kao dio sekundarne prevencije. Ovaj tretman treba biti prilagođen individualnim potrebama svakog pacijenta (Braun i sur., 2018.).

Regulacija krvnog tlaka ključna je u liječenju kardiovaskularnih bolesti (Braun i sur., 2018.). Preporučeni ciljani krvni tlak za bolesnike starije od 60 godina je 150/90 mm Hg, dok je za odrasle mlađe od 60 godina preporučeni cilj 140/90 mm Hg. Međutim, za liječenje stabilne bolesti koronarnih arterija (CAD) preporučuje se snižavanje krvnog tlaka na ispod 130/80 mm Hg. Unatoč tome, snižavanje krvnog tlaka na niže ciljeve može povećati rizik od nuspojava kao što su hipotenzija, akutna ozljeda bubrega i poremećaji elektrolita (Braun i sur., 2018.). Osim toga, pacijenti koji su podvrgnuti agresivnijem liječenju često moraju uzimati dodatne lijekove. Stoga, odluka o ciljanju nižeg krvnog tlaka treba biti prilagođena individualnim okolnostima svakog pacijenta. Za početnu terapiju hipertenzije preporučuju se lijekovi kao što su inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE), blokatori kalcijevih kanala (CCB), tiazidni diuretici ili blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) (Braun i sur., 2018.).

Beta-blokatori su dugo prisutni u liječenju bolesti koronarnih arterija (CAD), nakon što su rana klinička ispitivanja pokazala da značajno smanjuju smrtnost od svih uzroka i kardiovaskularnu smrtnost kod pacijenata s akutnim infarktom miokarda (Khan i sur., 2023.). Kod pacijenata s angiografski dokumentiranom stabilnom CAD bez zatajenja srca ili nedavnog infarkta miokarda, beta-blokatori su povezani s malim, ali značajnim smanjenjem kardiovaskularnih događaja tijekom razdoblja od pet godina (Godoy i sur., 2023.). Beta-blokatori djeluju inhibirajući na vezanje norepinefrina i epinefrina na beta receptore. Od tri vrste beta-receptora u tijelu, beta-1 i beta-2 receptori su klinički najvažniji. Beta-1 receptori nalaze se uglavnom u srcu, očima i bubrezima, dok su beta-2 receptori prisutni u srcu, ali prvenstveno u plućima, gastrointestinalnom traktu, jetri, maternici, skeletnim mišićima i krvnim žilama. Beta-3 receptori su uglavnom smješteni u masnom tkivu, uz nešto prisutnosti u kardiovaskularnom sustavu. Inhibicija beta-1 receptora smanjuje broj otkucaja srca, smanjuje potrebu srčanog mišića za kisikom, produžuje vrijeme dijastoličkog punjenja i poboljšava koronarnu perfuziju. Ovi učinci dovode do antiishemijskih učinaka na srčano tkivo, što je ključan aspekt njihove terapijske koristi u liječenju CAD-a (Khan i sur., 2023.).

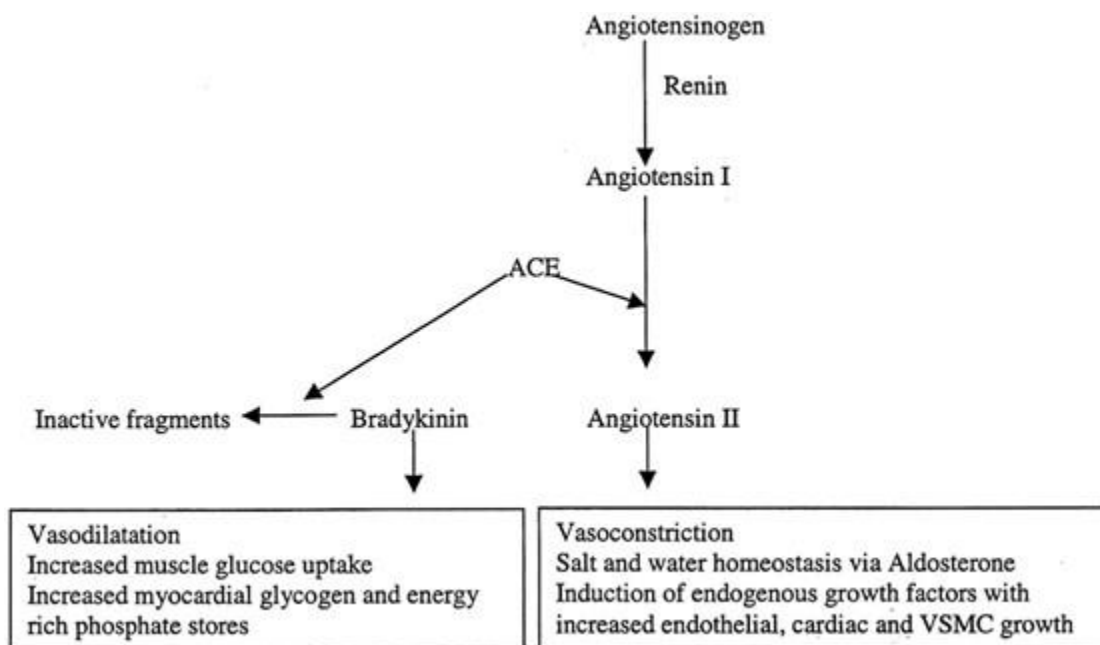
Ovisno o stupnju blokade koronarnih arterija, liječnici mogu poduzeti određene postupke kako bi ih otvorili i poboljšali protok krvi. Jedna od mogućnosti je angioplastika, postupak u kojem se koristi balon kateter za proširenje sužene arterije, često uz postavljanje stenta kako bi se arterija održala otvorenom. Druga opcija je operacija premosnice (poznata i kao operacija koronarne premosnice ili aortokoronarna premosnica), gdje se stvara novi put za protok krvi koristeći zdravu krvnu žilu iz drugog dijela tijela, koja zaobilazi blokiranu arteriju. Oba postupka imaju za cilj poboljšanje cirkulacije i smanjenje simptoma, kao što su bol u prsima ili rizik od srčanog udara (web izvor: <https://hr.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/coronary-artery-disease/>).

2.4. RAS - KLJUČNI REGULATOR KARDIVASKULARNE FUNKCIJE

2.4.1. Renin angiotensin sustav (RAS)

Renin-angiotenzinski sustav (RAS) jedan je od najsloženijih hormonalnih regulatornih sustava u tijelu, koji uključuje nekoliko organa u međusobnoj interakciji kako bi regulirali razne tjelesne funkcije. Iako se proučavanje RAS-a u početku fokusiralo na njegovu ulogu u regulaciji kardiovaskularne funkcije i povezanim bolestima, istraživanja su razvila farmakološke strategije za liječenje tih bolesti. No, recentna otkrića pokazuju da je RAS složeniji nego što se prije mislilo i sastoji se od dva podsustava: klasičnog i alternativnog RAS-a, koji djeluju suprotno, ali su obično u ravnoteži. Klasični odnosno cirkulirajući RAS je povezan s patologijama koje uključuju upalu, hipertrofiju i fibrozu te doprinosi razvoju kroničnih bolesti koje zahvaćaju različite tjelesne sustave (Vargas i sur., 2022.). Alternativni tj. tkivni RAS je lokalizirani oblik renin-angiotenzinskog sustava koji djeluje neovisno o "cirkulirajućem" RAS-u, koji je prisutan u krvi. Ovaj tkivni sustav opisan je u nadbubrežnim žlijezdama i mozgu, gdje obavlja specifične funkcije bez izravne ovisnosti o cirkulirajućim komponentama RAS-a. Novija istraživanja otkrivaju sve više dokaza koji ukazuju na postojanje "unutarstaničnog RAS-a." Ovaj oblik RAS-a djeluje unutar stanica i sudjeluje u regulaciji protoka kalcija (Ca^{2+}) i aktivaciji gena. Zbog tih novih saznanja, renin-angiotenzinski sustav (RAS) se ne smatra samo endokrinim sustavom (koji djeluje putem hormona u krvotoku), već i parakrinim (djeluje u neposrednoj blizini stanice koja ga proizvodi) i intrakrinim sustavom (djeluje unutar same stanice). Ove funkcije unutarstaničnog RAS-a doprinose složenijoj regulaciji različitih fizioloških procesa unutar tijela (Ljutić i Jeličić, 2010.). Uz glavne fiziološke funkcije, RAS ima značajnu ulogu u patofiziološkim stanjima hipertenzije, zatajenja srca, drugih kardiovaskularnih bolesti i bolesti bubrega. Renin-angiotenzin sustav ključni je posrednik srčane, vaskularne i bubrežne fiziologije kroz regulaciju vaskularnog tonusa te homeostaze soli i vode (Fountain i sur., 2024.). Angiotenzin II, kao krajnji produkt renin-angiotenzinskog sustava (RAS), odgovoran je za mnoge učinke ovog sustava. Mogu se istaknuti sužavanje venula i arteriola, lučenje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde lučenje antidiuretskog hormona iz hipofize, aktivaciju simpatikusa te stimulaciju centra za žeđ (Ljutić i Jeličić, 2010.). Ovi procesi rezultiraju povećanjem sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Novija istraživanja pokazuju da renin-angiotenzinski sustav nije važan samo zbog angiotenzina II, već da i druge supstance unutar tog

sustava imaju značajnu aktivnost. Posljednja tri desetljeća, RAS sustav je u središtu interesa mnogih istraživača. Na temelju razine reninske aktivnosti plazme, esencijalna arterijska hipertenzija se dijeli na tri tipa: hipo-, normo- i hiperreninemijску hipertenziju. Gotovo da je nezamislivo liječenje kardiovaskularnih bolesti bez uporabe lijekova koji djeluju na ovaj sustav. Danas je moguće blokirati ovaj sustav na više razina uz pomoć lijekova kao što su ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, direktni inhibitori renina, blokatori aldosteronskih receptora i β 1-receptora. Također se istražuju lijekovi koji stimuliraju aktivnost AT2-receptora, oni koji djeluju inhibitorno na kinazu te se dolazi do napretka u imunizaciji cjepivom protiv djelovanja angiotenzina (Ljutić i Jeličić, 2010.).



Slika 4- Renin-angiotenzinski sustav. Preuzeto iz (Jones i sur., 2002.)

2.4.2. Prva saznanja o RAS-u

Povijest renin-angiotenzinskog sustava može se podijeliti u tri ključna razdoblja: kraj 19. stoljeća, te tridesetih i pedesetih godina 20. stoljeća. 1898. godine, finski fiziolog Robert Tigerstedt i njegov student Per Bergman izolirali su iz zečjeg bubrega tvar koju su nazvali renin, a koja je povisila arterijski tlak kad je ubrizgana u venu zeca. Iako je ovo otkriće u početku zanemareno, 1934. godine Goldblatt je otkrio da bubrežna ishemija uzrokuje arterijsku hipertenziju (Ljutić i Jeličić, 2010.). Nakon nekoliko neuspjelih pokušaja da se ovo stanje korigira pasivnom imunizacijom, interes za istraživanja renin-angiotenzinskog sustava (RAS) je opao. Međutim, otkriće ACE

enzima i uvođenje radioimunološke analize renina ponovno su potaknuli zanimanje za ulogu bubrega u nastanku i napredku arterijske hipertenzije. Ova istraživanja dovela su do otkrića cijelog niza enzima, peptida i kofaktora koji su formirali koncept klasičnog RAS-a. Tada se predstavljao kao niz reakcija koje su međusobno ovisne jedna o drugoj, a koje započinju s proreninom i završavaju stvaranjem angiotenzina. Tada je utvrđeno da renin djeluje na drugu supstancu, angiotenzinogen, oslobađajući aktivnu tvar nazvanu angiotenzin. Pedesetih godina 19. stoljeća, Steggs i suradnici su došli do otkrića postojanja dva oblika angiotenzina: Angiotenzin I i Angiotenzin II. Angiotenzin I se pod djelovanjem angiotenzin konvertaze pretvara u aktivni Ang II, koji stimulira izlučivanje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde, važnog za ravnotežu natrija i kalija (Ljutić i Jeličić, 2010.). Tijekom vremena, sve više dokaza ukazivalo je na povezanost RAS sustava sa simpatičkim živčanim sustavom, prostaglandinskim sustavom i kalikrein-kinin sustavom. Novija saznanja otkrila su potpuno nove peptide i enzime kao i nove receptore te nove funkcije receptora koji su otkriveni ranije unutar RAS-a, što je rezultiralo stvaranjem novog koncepta klasičnog renin-angiotenzinskog sustava (Sayed-Tabatabaei i sur., 2006.).

2.4.3. Mehanizam RAS

U ranim 1970-ima otkrivene su ključne komponente "klasičnog" renin-angiotenzinsko sustava (RAS). Kada dođe do pada arterijskog tlaka, kao što je slučaj kod dehidracije, gubitka krvi ili srčane dekompenzacije, bubrezi smanjuju svoju perfuziju. To registriraju jukstaglomerularne (JG) stanice prisutne unutar aferentnih arteriola u bubrezima koje sadrže prorenin (Ljutić i Jeličić, 2010.). Aktivacija JG stanica uzrokuje cijepanje prorenina u renin, pri čemu je omjer renin-prorenin u ovim stanicama iznosi 1:10 u korist prorenina. Prorenin se pretvara u aktivni renin izvan cirkulacije, unutar endoplazmatske mrežice jukstaglomerularnih stanica bubrega, uz pomoć enzima sličnog tripsinu koji aktivira ovu promjenu. Nakon aktivacije, zreli renin se pohranjuje u granulama jukstaglomerularnih (JG) stanica (Shahjehan i Bhutta, 2023.).

Renin je dakle specijalizirani proteolitički enzim težine 42.000 - 49.000 Da. Molekulu angiotenzinogena (AGT) primarno sintetizira i konstitutivno izlučuje jetra. Renin cijepa N-terminalni kraj angiotenzinogena i dovodi do stvaranja angiotenzina I. Brzina ove reakcije ovisi o količini angiotenzina u plazmi, a životni vijek renina u plazmi iznosi oko 15 minuta. Može se zaključiti da je renin enzim koji ograničava brzinu u RAS-u (Fountain i sur., 2024.). Angiotenzin-konvertirajući gen (ACE) cijepa dvije aminokiseline s C-terminala angiotenzina I kako bi se dobio peptid angiotenzin II. Angiotenzin II je primarni posrednik fizioloških učinaka RAS-a, uključujući krvni tlak, regulaciju volumena i lučenje aldosterona (Fountain i sur., 2024.).

2.4.4. Angiotenzin II

Angiotenzin II (ATII) je snažan vazopresor koji djeluje na vaskularne endotelne receptore. Dva tipa ATII receptora prisutnih u srcu i glatkim mišićima vaskulature koji su odgovorni za prijenos signala u posredovanju vazokonstriktorskog djelovanja ATII su AT1 i AT2 receptori (Braun i sur., 2018.). Njihova signalizacija dovodi do fosforilacije miozina ovisne o kalciju, što dovodi do

kontrakcije glatkih mišića krvnih žila. Ova kontrakcija glatkih mišića arterije odgovorna je za podizanje krvnog tlaka. Angiotenzin II ima ključnu ulogu u regulaciji krvnog tlaka i značajno doprinosi razvoju hipertenzije te vaskularnih oštećenja povezanih s hipertenzijom. Također je uključen u aterosklerozu, kao i u procese obnove srčanog tkiva nakon infarkta miokarda. Povećane razine ATII igraju važnu ulogu u zatajenju srca. Vrijeme života angiotenzina II procjenjuje se na manje od jedne minute (Dalen i sur., 2014.). Nedavna istraživanja sugeriraju da polimorfizmi u genima koji kodiraju enzim ACE i angiotenzinogen mogu povezati Ang II s većim rizikom od infarkta miokarda, hipertenzije i hipertrofije lijeve klijetke (Fountain i sur., 2024.). Također, ATII stupa u interakciju s AT receptorima na različitim mjestima u nefronu kako bi stimulirao reapsorpciju natrija. ATII također djeluje na zonu glomerulozu kore nadbubrežne žlijezde kako bi stimulirao otpuštanje aldosterona, steroidnog hormona koji djeluje na bubrege i potiče zadržavanje natrija i vode (Sayed-Tabatabaei i sur., 2006.).

2.4.5. Angiotenzin-konvertirajući enzim

Angiotenzin-konvertirajući enzim (ACE) je cinkova metalopeptidaza koja ima ključnu ulogu u renin-angiotenzin sustavu (RAS). To je nespecifičan metaloenzim koji za primarnu ulogu ima odvajanje dipeptida i tripeptida iz različitih peptidnih supstrata (Patel i sur., 2023.). Njegovi supstrati uključuju enkefalin, angiotenzin I, bradikinin, supstancu P, hemoregulatorni peptid faktor koji oslobađa luteinizirajući hormon, kemotaktični peptid, lanac B inzulina i mnoge druge. Unatoč širokom spektru djelovanja, glavna fiziološka uloga ACE-a je pretvorba angiotenzina I u snažni vazokonstriktorni oktapeptid, angiotenzin II, odvajanjem dipeptida histidil-leucin s C-terminalnog kraja angiotenzina I (Dalen i sur., 2014.).

Osim toga, ACE će inaktivirati vazodilatatorni nonapeptid bradikinin tako što će odvojiti dipeptid fenilalanin-arginin s C-terminalnog kraja bradikinina. Kada angiotenzin I i bradikinin prolaze kroz sustav plućnih kapilara, oni tada dolaze u bliski kontakt s angiotenzin-konvertirajućim enzimom koji je smješten u kaveolama endotela krvnih žila. Određena skupina istraživača procjenjuje da se tijekom prolaska krvi kroz pluća samo 20-40% angiotenzina I pretvara u angiotenzin II. Unatoč tome smatra se da je ovaj proces i dalje dovoljno djelotvoran da tijekom jednog prolaska krvi kroz pluća, oko 80% angiotenzina I bude pretvoreno u angiotenzin II unutar fizioloških granica (Atlas, 2007.).

Ove aktivnosti ACE-a pomažu u održavanju vaskularnog tonusa i ravnoteže soli i vode u krvi. Međutim, povećana aktivnost RAS-a može dovesti do vazokonstrikcije, zadržavanja soli i vode te endotelne disfunkcije, što može biti štetno za normalnu fiziologiju i pridonijeti razvoju kardiovaskularnih bolesti. Većina angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) nalazi se vezan na plazma membranama različitih vrsta stanica (Fountain i sur., 2024.). Najčešće je prisutan na endotelnim stanicama krvnih žila, mikroviloznoj četkici epitelnih stanica, poput onih u proksimalnim kanalićima bubrega, te na membranama neuroepitelnih stanica. U manjoj količini ACE se također može pojaviti u topivom obliku, ali to je znatno rjeđe u usporedbi s njegovim membranski vezanim oblikom. Kod ljudi postoje dva oblika angiotenzin-konvertirajućeg enzima

(ACE): somatski oblik i germinativni oblik. Somatski oblik nalazi se u raznim tkivima, dok je manji germinativni oblik prisutan isključivo u testisima (Braun i sur., 2018.). Oba oblika djeluju kao ektoenzimi na površini stanica, gdje hidroliziraju cirkulirajuće peptide. Osim toga, topivi oblik ACE, koji nastaje djelovanjem sekretaze na membranski oblik, također je prisutan u tjelesnim tekućinama. Pomoću kromatografskih i elektroforetskih tehnika ACE je pročišćen te je ustanovljeno da se radi o kiselom glikoproteinu. Sastavljen je od jednog polipeptidnog lanca s molekularnom težinom od oko 140 kDa i izoelektričnom točkom od 4,6 (Atlas, 2007.).

Aktivnost ovog enzima ovisi o prisutnosti kloridnih iona, a inhibiraju ga kelirajući agensi poput teških metala, sulfhidrilnih spojeva i određenih peptida. Optimalni pH za djelovanje angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) je blago iznad neutralnog, između pH 7 i 8. Međutim, u kiseloj sredini njegova enzimaska aktivnost brzo opada. Ovaj pad aktivnosti uzrokovan je disocijacijom cinka, koji se udaljava iz aktivnog centra enzima. Novija istraživanja dovela su do otkrića enzima ACE-2, koji se sastoji od 805 aminokiselina i vrlo je sličan enzimu ACE. Enzim ACE2 široko je rasprostranjen na površini ljudskih stanica, s posebno visokom koncentracijom u plućima. Prema istraživanjima koja koriste analizu Northern blot, ACE2 pokazuje visoku ekspresiju u bubrežima, testisima i srcu, dok se umjerena ekspresija ovog enzima nalazi u debelom crijevu, tankom crijevu i jajnicima (Abdul-Hafez i sur., 2021.). ACE2, poput ACE-a, inaktivira bradikinin. Međutim, za razliku od ACE-a, ACE2 ne pretvara angiotenzin I u angiotenzin II (Vargas i sur., 2022.). Umjesto toga, ACE2 hidrolizira angiotenzin I u angiopeptidazu (1-9) i angiotenzin II u angiopeptidazu (1-7), koji imaju specifične, novootkrivene biološke aktivnosti. Ovi učinci ACE2 pružaju novo razumijevanje patofizioloških mehanizama kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti, posebno u kontekstu hipertenzije (Vargas i sur., 2022.).

2.4.6. Gen ACE

Gen za angiotenzin-konvertirajući enzim nalazi se na dugom kraku unutar kromosomske regije 17q23. Proteže se na 21 kb i sastoji se od 26 egzona i 25 introna, a njihove veličine su od 88 do 481 bp. Dva oblika ACE (angiotenzin-konvertirajući enzim) rezultat su aktivacije dvaju različitih promotora u genu za ACE (Dhar i sur., 2012.).

1. Somatski ACE (sACE): Ovaj oblik se transkribira s promotora smještenog na 5'- strani prvog egzona gena (Spro), što dovodi do transkripcije svih egzona osim egzona 13. U zreloj mRNA, sACE, uključeni su egzoni od 1 do 26, osim egzona 13. Somatski ACE ima dva aktivna mjesta, N-kraj i C-kraj.
2. Germinalni ACE (tACE): Ovaj oblik se prepisuje s unutarnjeg promotora koji se nalazi u intronu 12 (Gpro). Germinalna mRNA uključuje egzone od 13 do 26. Germinalni ACE ima jedno aktivno mjesto koje je analogno C-terminalnom dijelu sACE. Iako detaljna funkcija germinalnog ACE-a nije potpuno razjašnjena, čini se da ima ulogu u muškoj reprodukciji (Sayed-Tabatabaei i sur., 2006.; Dhar i sur., 2012.).

Egzon 26 kodira funkcionalno važnu membransku domenu koja sidri ACE protein u staničnu membranu. Endotelni ACE sastoji se od 1277 aminokiselina i ima molekularnu masu od oko 146 kDa. S druge strane, ACE specifičan za testise ima 711 aminokiselina i njegova molekularna masa procijenjuje se na približno 80 kDa (Dhar i sur., 2012.). Genetski polimorfizmi značajno utječu na razine ACE. Konkretno, varijanta insercije/delecije (I/D) od 250 bp u intronu 16 na kromosomu 17q23 odgovorna je za otprilike 47% varijacija u razinama ACE koje se uoče među pojedincima. (Basit i sur., 2024.) Razine ACE u plazmi i stanicama u ljudi pod utjecajem su insercijskog (I)/delecijskog (D) polimorfizma gena ACE, polimorfizma ACE I/D (Dhar i sur., 2012.).

2.5. POVEZANOST POLIMORFIZMA GENA ACE I KORONARNE ARTERIJSKE BOLESTI

Polimorfizmi su varijacije u sekvenci DNK koje se javljaju s učestalošću od 1% ili više u populaciji. Mogu uključivati samo jednu promjenu nukleotida ili više njih, slično mutacijama. SNP-ovi, najčešći tip polimorfizama, javljaju se svakih 1000 parova baza u ljudskom genomu i često se nalaze u područjima koja okružuju gene koji kodiraju proteine. Ta područja su važna za vezanje mikroRNA i regulaciju ekspresije gena i proteina. Napredak u tehnologijama sekvenciranja DNK učinio je analizu ljudskog genoma jeftinijom i bržom, što je omogućilo nova medicinska i biološka otkrića. U ovom kontekstu, polimorfizmi jednog nukleotida (SNP) i mutacije DNK su definirani kao varijante DNK koje se mogu otkriti s različitom učestalošću u populaciji. SNP-ovi se javljaju u više od 1% populacije, dok mutacije koje su rjeđe od toga pripadaju drugoj kategoriji. SNP-ovi se koriste kao genetski markeri u populacijama za istraživanje predispozicija za različite osobine i bolesti (Karki i sur., 2015.).

2.5.1. Polimorfizam gena ACE

Polimorfizam insercije/delecije (I/D) u intronu 16 gena ACE rezultira u tri glavna genotipa:

- **Insercijski homozigot (I/I)**
- **Insercijski/delecijski heterozigot (I/D)**
- **Delecijski homozigot (D/D)**

Razine ACE u serumu povezane su s ovim genotipovima na sljedeći način: **DD > I/D > II**, gdje **DD** genotip pokazuje najviše razine ACE, dok genotip **II** pokazuje najniže. (Dhar i sur., 2012.) Polimorfizam gena za angiotenzin-konvertirajući enzim (ACE) definiran je prisutnošću (insercija, I alel) ili odsutnošću (delecija, D alel) fragmenta DNA dugog 287 baza. Zbog toga postoje tri moguće varijante genotipa: II (dvije insercije), ID (jedna insercija i jedna delecija), i DD (dvije delecije). U populaciji bijele rase, distribucija ovih genotipova je otprilike 25% za II, 50% za ID, i 25% za DD (Jones i sur., 2002.).

Ovaj polimorfizam ima značajnu povezanost s nekoliko bolesti i stanja:

- Esencijalna hipertenzija
- Infarkt miokarda
- Koronarna bolest srca
- Razvoj nefropatije kod dijabetesa
- Dijabetes melitus neovisan o inzulinu (Dhar i sur., 2012.).

Insercijsko – delecijski polimorfizam gena ACE predložen je kao genetski marker rizika za koronarnu bolest srca (CAD). Nekoliko studija došlo je do rezultata da je genotip **DD** povezan s većim rizikom za miokardijalnu ishemiju (MI) i CAD. Međutim, neka istraživanja o povezanosti između genotipova ACE i rizika od CAD dala su kontroverzne rezultate. Povećana aktivnost angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) povezana je s prisutnošću alela D, što može utjecati na razgradnju bradikinina i sintezu angiotenzina II, oba važna za održavanje cirkulacijske ravnoteže i rast stanica. Alel D je također povezan s većom snagom i vrhunskim performansama u sportovima koji zahtijevaju snagu, vjerojatno zbog povećane aktivnosti ACE i angiotenzina II, koji djeluje kao faktor rasta (Jones i sur., 2002.).

S druge strane, alel I povezan je s nižom razinom aktivnosti ACE-a, što može doprinijeti poboljšanoj mišićnoj učinkovitosti. Ova varijanta češće se javlja kod sportaša koji se bave zahtjevim sportovima, kao što su trčanje na duge staze, veslanje i planinarenje. Razlog za to može biti povezan s boljom mišićnom učinkovitošću koja se postiže s nižim razinama ACE aktivnost (Jones i sur., 2002.).

2.5.2. Polimorfizam gena ACE i koronarna bolest srca

Prva studija koja je izvijestila o pozitivnoj povezanosti između alela D i infarkta miokarda (MI) provedena je 1992. godine od strane Cambiena i suradnika. Ova studija otkrila je da je genotip **DD** bio značajno češći kod muškaraca s MI u usporedbi s kontrolnim skupinama. Posebno je ta povezanost bila izražena među osobama niskog rizika, kao što su oni s niskim indeksom tjelesne mase i niskim razinama apolipoproteina B u plazmi. Alel D ima učestalost od približno 0,53 u populacijama bijele rase i kodominantno je povezan s višim razinama ACE (Cambien, 1994.).

2.5.2.1. Istraživanje provedeno u istočnoj Indiji

Cilj ovog istraživanja iz 2013. godine bio je procijeniti ulogu polimorfizma gena ACE u razvoju koronarne arterijske bolesti (CAD) pomoću studije kontrole slučaja (Dhar i sur., 2012.). U istraživanju je sudjelovalo 217 pacijenata s koronarnom bolešću i 255 zdravih pacijenata (kontrola). Kako bi se ispitali različiti polimorfizmi gena ACE, korištena je lančana reakcija polimeraze (PCR) u kombinaciji s elektroforezom u agaroznom gelu (Dhar i sur., 2012.).

Rezultati su pokazali da su genotipovi gena ACE, **ID** i **DD** predisponirajući čimbenici za razvoj CAD-a u ispitivanoj populaciji. Nakon odabira sudionika, prikupljeni su detaljni podaci o njihovoj kliničkoj slici, životnim navikama i socioekonomskim uvjetima (Dhar i sur., 2012.).

Uzeti su uzorci krvi od svakog pojedinca, a genomska DNA je ekstrahirana iz leukocita periferne krvi. Polimorfizam insercije/delecije gena ACE otkriven je PCR metodom koristeći specifične sekvence početnica. Genotipovi su zabilježeni kao **DD** (190 bp), **ID** (490 bp, 190 bp) i **II** (490 bp). Svi uzorci s genotipom **DD** ponovno su provjereni alel specifičnim primjerima, a rezultati su dvaput provjereni dvostruko slijepom metodom kako bi se osigurala točnost. Studija je pokazala da genotipovi **ID** i **DD** imaju statistički značajan utjecaj na razvoj koronarne arterijske bolesti (CAD). Broj ispitanika koji nose alele **D** bio je znatno veći među onima s CAD-om u usporedbi sa zdravim kontrolama. Također, utvrđeno je da alel **D** nosi veći rizik za razvoj bolesti u homozigotnom obliku (**DD**) nego u heterozigotnom obliku (**ID**). Ovi rezultati sugeriraju da genotip **DD** može biti posebno povezan s povećanim rizikom od CAD-a. Studija je utvrdila da su intenzivno pušenje (više od 35 cigareta/tjedan), unos duhana, dijabetes, hipertenzija, i obiteljska anamneza koronarne arterijske bolesti (CAD) značajno povezani s **DD** i **ID** genotipovima gena ACE. Nadalje, postupna logistička regresijska analiza pokazala je da je alel **D** gena ACE neovisni čimbenik rizika za razvoj CAD-a. To znači da prisutnost **D** alela povećava rizik za CAD, neovisno o drugim čimbenicima rizika (Dhar i sur., 2012.).

2.5.2.2. Istraživanje provedeno u Iranu

Ovoj studiji iz 2023. godine cilj je bio je istražiti varijacije gena angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE), konkretno polimorfizam I/D, kod pacijenata s koronarnom arterijskom bolešću (CAD) i zdravih kontrola u iranskoj populaciji, u provinciji Zapadni Azerbajdžan. U studiji je sudjelovalo 298 osoba, uključujući 95 pacijenata s CAD-om i 203 osobe u kontrolnoj skupini. Prosječna dob sudionika bila je približno 51 godina (Ghaffarzadeh i sur., 2023.).

Uzorci pune krvi u količini od tri do pet mililitara prikupljeni su od pacijenata i kontrolne skupine te pohranjeni u epruvete s EDTA kao antikoagulumom. Genomska DNK je izolirana korištenjem standardnog postupka. Za umnožavanje dva tipa alela gena ACE, I i D, korištena je lančana reakcija polimeraze (PCR) (Ghaffarzadeh i sur., 2023.).

Proces PCR-a uključivao je korištenje specifičnih početnica 5'-ctg gag acc act ccc atc ctt tct-3' i 5'-gat gtc gcc atc aca ttc gtc aga t-3'. Reakcija se sastojala od 35 ciklusa od kojih je svaki uključivao denaturaciju na 94 °C tijekom 1 minute, hibridizaciju početnice na 60 °C vremenskom trajanju od 1 minute i produženje početnice na 72 °C tijekom 1 minute (Ghaffarzadeh A. i sur., 2023.). Nakon PCR-a, elektroforeza je izvedena na 2% agaroznom gelu s etidijevim bromidom kako bi se odvojili i vizualizirali amplificirani fragmenti DNK. Prisutnost ili odsutnost fragmenata detektirana je pomoću UV transiluminatora. Genotip I/I bio je označen prisutnošću jednog fragmenta od 490 bp, genotip D/D jednim fragmentom od 190 bp, dok je prisutnost oba fragmenta (490 i 190 bp) označavala genotip I/D (Ghaffarzadeh i sur., 2023.).

Studija je otkrila značajne razlike u učestalosti alela između pacijenata s CAD-om i kontrolne skupine. Naime, alel D bio je značajno češći kod pacijenata s CAD-om, dok je alel I bio češći kod zdravih kontrola. Također, genotipovi koji uključuju alel D (DD i ID) bili su znatno češći kod pacijenata s CAD-om, dok je genotip II bio češći kod zdravih kontrola. Nije bilo značajnih razlika u učestalosti ID genotipa između skupina. U ovoj studiji, analiza učestalosti alela ACE D i I pokazala je razlike između pacijenata s koronarnom arterijskom bolešću (CAD) i kontrolne skupine. U skupini pacijenata (slučajeva), učestalost alela D bila je 73,16%, dok je učestalost alela I bila 26,84%. U kontrolnoj skupini, alel D bio je prisutan u 59,11% slučajeva, a alel I u 40,69% slučajeva (Ghaffarzadeh i sur., 2023.).

Što se tiče genotipova, genotip D/D (homozigot za alel D) pronađen je u 53,68% pacijenata, genotip D/I (heterozigot) u 38,95% pacijenata, a genotip I/I (homozigot za alel I) u 7,37% pacijenata. U kontrolnoj skupini, genotipovi D/D, D/I i I/I bili su prisutni u 37,44%, 43,35%, i 19,21% slučajeva, redom (Ghaffarzadeh i sur., 2023.).

Ovi rezultati sugeriraju da osobe s genotipom ACE DD imaju veću sklonost razvoju koronarne arterijske bolesti, dok genotip ACE II može imati zaštitni učinak protiv razvoja ove bolesti (Ghaffarzadeh i sur., 2023.).

3. ZAKLJUČAK

Koronarna arterijska bolest (CAD) je kompleksna, poligenska bolest koja nastaje kroz interakciju brojnih gena i čimbenika okoliša. Jedan od ključnih gena uključenih u patogenezu CAD-a je gen za enzim koji pretvara angiotenzin-I (ACE). Istraživanja su pokazala da su razine ACE-a pod genetskom kontrolom, što je dovelo do značajnih otkrića u razumijevanju ove bolesti.

Posebna pažnja posvećena je polimorfizmu insercije/delecije (I/D) u intronu 16 gena ACE, koji se koristi kao marker za funkcionalni polimorfizam. Rezultati istraživanja sugeriraju da osobe s genotipom ACE DD imaju veću sklonost razvoju CAD-a, dok genotip ACE II može imati zaštitni učinak protiv razvoja ove bolesti.

Iako se na genetsku predispoziciju ne može direktno utjecati, postoje brojni čimbenici koji se mogu kontrolirati kako bi se smanjio rizik od razvoja CAD-a. Zdrava, uravnotežena prehrana, redovito vježbanje i održavanje zdrave tjelesne težine ključni su za održavanje zdravlja srca i krvožilnog sustava.

Stres, koji je postao neizbježan dio suvremenog života, također igra značajnu ulogu u riziku od srčanih bolesti. Stres može uzrokovati suženje arterija, što povećava rizik od srčanih problema. Upravljanje stresom kroz tehnike opuštanja, tjelesnu aktivnost i druge metode može biti važno za smanjenje tog rizika.

4. LITERATURA

1. Abdul-Hafez A, Mohamed T, Uhal BD. 2021. Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2) role in disease and future in research. *J Lung Pulm Respir Res.*;8(2):54-60.
2. Akbar H, Foth C, Kahloon RA, et al. 2024. Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532281/>
3. Atlas SA. 2007. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm.*;13(8 Suppl B):9-20.
4. Basit H, Malik A, Huecker MR. 2024. Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513228/>
5. Braun MM, Stevens WA, Barstow CH. 2018. Stable Coronary Artery Disease: Treatment. *Am Fam Physician*; 97(6):376-384.
6. Cambien F. 1994. The angiotensin-converting enzyme (ACE) genetic polymorphism: its relationship with plasma ACE level and myocardial infarction. *Clin Genet.*;46(1 Spec No):94-101
7. Dababneh E, Goldstein S.2024. Chronic Ischemic Heart Disease Selection of Treatment Modality. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507703/>
8. Dalen JE, Alpert JS, Goldberg RJ, Weinstein RS. 2014. The epidemic of the 20(th) century: coronary heart disease. *Am J Med*;127(9):807-12.
9. Dhar S, Ray S, Dutta A, Sengupta B, Chakrabarti S. 2012. Polymorphism of ACE gene as the genetic predisposition of coronary artery disease in Eastern India. *Indian Heart J.*;64(6):576-81
10. Fountain JH, Kaur J, Lappin SL. 2024. Physiology, Renin Angiotensin System. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564304/>
11. Ghaffarzadeh A, Nemati M, Hassan-Nejhad M, Khadem-Vatani K, Baghal-Sadriforush S, Bagheri M. 2023. Association of angiotensin-converting enzyme gene variations with coronary artery disease in the Iranian population. *ARYA Atheroscler.*;19(1):12-16.

12. Godoy LC, Farkouh ME, Austin PC, Shah BR, Qiu F, Jackevicius CA, Wijeyesundera HC, Krumholz HM, Ko DT. 2023. Association of Beta-Blocker Therapy With Cardiovascular Outcomes in Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.*;81(24):2299-2311.
13. Jones A, Montgomery HE, Woods DR. 2002. Human performance: a role for the ACE genotype? *Exerc Sport Sci Rev.* ;30(4):184-90.
14. Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. 2015. Defining "mutation" and "polymorphism" in the era of personal genomics. *BMC Med Genomics*;8:37.
15. Khan O, Patel M, Tomdio AN, Beall J, Jovin IS. 2023. Beta-Blockers in the Prevention and Treatment of Ischemic Heart Disease: Evidence and Clinical Practice. *Heart Views.*; 24(1):41-49.
16. Kloner RA, Chaitman B. 2017. Angina and Its Management. *J Cardiovasc Pharmacol*; 22(3):199-209.
17. Kolakušić M, Tomić M. 2020. Koronarografija kao selektivna metoda otkrivanja bolesti koronarnih arterija. *Zdravstveni glasnik.*;6(1).42-50.
18. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. 2007. *Systema cardiovasculare, krvožilni sustav.*Zagreb; Anatomija čovjeka, Medicinska naklada; 197-209
19. Lusis AJ. 2000. Atherosclerosis. *Nature*;407(6801):233-41.
20. Ljutić, D. Jeličić, I. 2010: *Drugs Targeting the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* *Medicus* 19 (2) 139-146.
21. Miller DD, Shaw LJ. 2006. Coronary artery disease: diagnostic and prognostic models for reducing patient risk. *J Cardiovasc Nurs.*;21(6 Suppl 1):S2-16; quiz S17-9.
22. Patel P, Sanghavi DK, Morris DL, et al. 2023. Angiotensin II. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499912/>
23. Shahjehan RD, Bhutta BS. 2023. Coronary Artery Disease. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564304/>

24. Shao C, Wang J, Tian J, Tang YD. 2020. Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice. *Adv Exp Med Biol.* ;1177:1-36.
25. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, van Duijn CM, Wittteman JC. 2006. ACE polymorphisms. *Circ Res.*;98(9):1123-33
26. Sizar O, Khare S, Patel P, et al. 2024. Statin Medications. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430940/>
27. Tousoulis D. 2017. Coronary Artery Circulation: Basic Principles; Coronary Artery Disease : From Biology to Clinical Practice. Saint Louis: Elsevier Science & Technology; 121-126
28. Vargas Vargas RA, Varela Millán JM, Fajardo Bonilla E. 2022. Renin-angiotensin system: Basic and clinical aspects-A general perspective. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* ;69(1):52-62.
29. Vrhovac, B. i suradnici. 2008. Dijagnostika internističkih bolesti. Zagreb; Interna medicina, Naklada Ljevak; 143-151
30. Web stranica: <https://www.nursinghero.com/study-guides/nemcc-ap/heart-anatomy> [pristupljeno: 02.08.2024.]
31. Web tranica: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/svjetski-dan-srca-2019/> [pristupljeno: 07.08.2024.]
32. Web stranica: <https://hr.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/coronary-artery-disease/> [pristupljeno: 10.08.2024.]