Streszczenie w języku polskim

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) są główną przyczyną śmiertelności i niepełnosprawności w Europie. Badania epidemiologiczne wykazały, że CVD są ściśle związane ze znanymi czynnikami ryzyka miażdżycy, takimi jak: nadciśnienie, cukrzyca, dyslipidemia, otyłość brzuszna, brak aktywności fizycznej, palenie tytoniu i czynniki psychospołeczne. Szacowanie prawdopodobieństwa miażdżycy i incydentów sercowo-naczyniowych oparte tylko na występowaniu klasycznych czynników ryzyka jest jednak często niewystarczające. Dlatego poszukuje się markerów, które mogą pomóc w wykryciu chorób sercowo-naczyniowych w ich stadium przedklinicznym oraz w ocenie rokowania u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej chorobą. Postęp naukowy prowadzi do odkrycia wielu nowych biomarkerów związanych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, włączając w to galektynę-3 (Gal-3) i białko 7 wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP-7).

IGFBP-7

IGFBP-7 jest wydzielane przez liczne prawidłowe tkanki takie jak nerwy obwodowe, przewód pokarmowy, pęcherz moczowy, prostatę, tkankę piersi i specyficzne typy komórek w nerce, nadnerczu i mięśniach szkieletowych. IGFBP-7 wykazuje wysoką ekspresję w ścianie naczyń krwionośnych, gdzie bierze udział w regulacji angiogenezy w połączeniu z innymi czynnikami, jak np. czynnik von Willebranda. Co więcej, białko to jest związane z wieloma fizjologicznymi procesami, jak proliferacja komórkowa, adhezja, starzenie się, apoptoza i angiogeneza.

W porównaniu do innych IGFBPs powinowactwo IGFBP-7 do insuliny jest 500 razy wyższe. To sugeruje, że IGFBP-7 może konkurować z receptorami dla insuliny w wiązaniu insuliny i wpływać na fizjologiczną odpowiedź na insulinę przyczyniając się tym samym do oporności na insulinę oraz do rozwoju cukrzycy i CVD. Jak dotąd nieznana jest rola IGFBP-7 w procesie miażdżycy.

Celem badania była ocena czy IGFBP-7 może być nowym biomarkerem zarówno występowania, jak i zaawansowania choroby wieńcowej (CAD, wg nowej nomenklatury – przewlekłego zespołu wieńcowego (CCS)), czy IGFBP-7 wykazuje związek z klasycznymi i nowymi markerami ryzyka sercowo-naczyniowego (np. grubością kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych (IMT)) oraz czy ma wartość prognostyczną u pacjentów po przebytym zawale serca (MI).

Grupę badaną stanowiło 212 pacjentów z MI i 75 pacjentów ze stabilną CAD, a grupę kontrolną stanowiło 100 zdrowych ochotników. Oznaczono stężenie IGFBP-7 w surowicy w ww. grupach. Stężenia IGFBP-7 były znacząco wyższe w grupie badanej (MI i CAD) – 35.1 ng/ml ($p=0.000001$) i 32.7 ng/ml ($p=0.0001$) niż w grupie kontrolnej – 25.2 ng/ml. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu IGFBP-7 pomiędzy grupami pacjentów z MI i CAD. Nie znaleziono również istotnego związku między stężeniem IGFBP-7 a zaawansowaniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w badanych grupach. Wykazano natomiast związek między wyższymi stężeniami IGFBP-7 a wybranymi klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz grubością IMT.

W podgrupie pacjentów z MI, którzy zmarli podczas obserwacji (średni okres – 2,8 lat) stwierdzono istotnie wyższe wartości IMT w porównaniu do przypadków niezakończonych zgonem. Nie zaobserwowano istotnych różnic w stężeniach IGFBP-7 między osobami, które zmarły, a tymi, które przeżyły (34.6 vs 35.2 ng/ml, p=NS).
Wnioski:

- IGFBP-7 jest dobrym biomarkerem występowania, ale nie stopnia zaawansowania CAD (zarówno postaci ostrej jak i przewlekłej).
- Stężenie IGFBP-7 pozytywnie koreluje z wybranymi klasycznymi czynnikami ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i wartościami IMT.
- IGFBP-7 nie może służyć jako marker ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego ani jako czynnik rokowniczy u pacjentów z MI.

Gal-3

Gal-3 jest białkiem należącym do rodziny lektyn. Ekspresję tego peptydu wykazano w wielu typach komórek biorących udział w odpowiedzi zapalnej i procesach włóknienia, m.in. w makrofagach, neutrofilach, fibroblastach, mastocytach, komórkach nowotworowych i osteoklastach. Gal-3 jest molekułą dobrze znaną w nowotworach, a w systemie naczyniowym związana jest z zapaleniem, chorobą żylną i włóknieniem serca u pacjentów z niewydolnością serca (HF). Podwyższone stężenie Gal-3 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem HF oraz śmiertelności. Niektóre badania sugerują, że produkcja Gal-3 jest związana z rozwojem procesu miażdżycy. Wyższą ekspresję Gal-3 obserwowano w silnie uwapnionych blaszkach miażdżycowych. Ostatnio opublikowane dane wskazują, że Gal-3 jest niezależnym czynnikiem ryzyka występowania CAD. Natomiast rola Gal-3 jako markera prognostycznego u pacjentów po MI jest wciąż sporna.
Celem badania była analiza czy stężenie Gal-3 oceniane w grupie pacjentów po MI ma wartość prognostyczną, czy odzwierciedla progresję miażdżycy i czy koreluje z grubością kompleksu IMT oraz z obecnością blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych w długoterminowej obserwacji.
Analizą objęto 110 pacjentów hospitalizowanych z powodu MI, leczonych pierwotną interwencją wieńcową (PCI), którzy następnie zgłosili się na wizytę kontrolną (średni okres obserwacji wyniósł 41.3 m-ca ± 9.6 m-ca). Grupę kontrolną stanowiło 100 zdrowych ochotników. Wyjściowo i podczas wizyty kontrolnej oznaczano stężenie Gal-3 oraz wykonywano USG tętnic szyjnych. Wykazano, że stężenie Gal-3 w grupie pacjentów z hiperlipidemią obniżyło się istotnie podczas obserwacji (10.7 vs 7.9 ng/ml, p=0.00003). Pacjenci rehospitalizowani podczas obserwacji mieli wyższe stężenia Gal-3 w ostrej fazie MI w porównaniu do pacjentów bez ponownej hospitalizacji (10.7 vs 7.2 ng/ml, p=0.02; 10.1 vs 8.0 ng/ml, p=0.002). W grupie pacjentów, u których nie wystąpił żaden z następujących punktów końcowych: kolejny MI, PCI, pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG) lub udar mózgu, stwierdzono istotny spadek stężenia Gal-3 podczas wizyty kontrolnej. Parametrami wpływającymi na częstość występowania złożonego punktu końcowego były: obecność blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej (p=0.017), stężenie Gal-3 (p=0.004) oraz stężenie hemoglobiny (p=0.03). W analizie wieloczynnikowej jedynie stężenie Gal-3 przy wypisie ze szpitala powyżej 9.2 ng/ml było związane z 9-krotnym wzrostem ryzyka występowania

złożonego punktu końcowego (p=0.0005, OR=9.47, 95% CI=2.60-34.45). Znaczący spadek stężenia Gal-3 obserwowano w grupie pacjentów po MI u których nie wystąpił punkt końcowy podczas obserwacji.

Wnioski:

- Zaobserwowano istotny spadek stężenia Gal-3 w grupie pacjentów po MI, u których nie wystąpił w trakcie obserwacji punkt końcowy taki jak: ponowny MI, ponowne PCI, CABG czy udar mózgu.
- Spadek stężenia Gal-3 podczas obserwacji korelował z istotną regresją blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych w ultrasonografii.
- W analizie wieloczynnikowej wykazano, że jedynie stężenie Gal-3 wyższe niż 9.2 ng/ml przy wypisie ze szpitala było związane z ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego podczas długoterminowej obserwacji pacjentów po przebytym MI.