

Streszczenie

Wstęp

Choroba wieńcowa stanowi obecnie główną przyczynę zgonów na świecie. Niepokojące zjawiska epidemiologiczne, w tym rosnący udział zgonów z przyczyn sercowo - naczyniowych w umieralności ogólnej, coraz częstsze występowanie chorób metabolicznych przy ustabilizowanym poziomie ich wykrywalności stwarzają konieczność poszukiwania nowych patomechanizmów miażdżycy mogących w przyszłości stanowić podstawę do interwencji farmakologicznych.

Związek nadwagi i otyłości z ryzykiem choroby wieńcowej znany jest już od dawna. Dostępne są liczne dane wskazujące na szybszy rozwój miażdżycy, choroby wieńcowej i gorsze rokowanie po przebytych ostrym zespole wieńcowym pacjentów z większą masą ciała. Intensywne badania związku tkanki tłuszczowej z patomechanizmem miażdżycy pozwoliły na wyizolowanie grupy białek o licznych właściwościach - adipokin.

Pierwsze badania wskazały na istnienie licznych powiązań nowej grupy białek ze stanem zapalnym, jakim jest miażdżycy, a w przypadku niektórych, np. adiponektyny, również właściwości terapeutycznych.

Stosunkowo nowymi adipokinami, których związek z miażdżycą i chorobą wieńcową jest mało poznany są chemeryna, waspina i omentyna.

Chemeryna, produkowana m.in. w tkance tłuszczowej i wątrobie, jest białkiem należącym do grupy tzw. katelicyn. Białko to ma dwoistą naturę, która prawdopodobnie jest uzależniona od dominującej aktywności określonej klasy proteaz, które determinują ostateczny pro- lub przeciwzapalny charakter tego białka. Dostępne dane wskazują, że chemeryna nasila chemotaksję komórek zapalnych, ekspresję cząsteczek adhezji komórkowej, a z drugiej strony aktywacja przez nią jednego z jej receptorów CMKLR1 na powierzchni makrofagów wiąże się z mniejszą produkcją cytokin prozapalnych. Dane co do związku tej adipokiny z patomechanizmem miażdżycy są sprzeczne i zachęcają do podjęcia kolejnych badań. Waspina jest serpiną, inhibitorem proteaz serynowych, produkowanym m.in. w tkance tłuszczowej, trzustce, żołądku. Jedną z proteaz, którą inhibuje waspina, jest kalikreina 7 - enzym rozszczepiający insulinę na nieaktywne podjednostki. Waspina wykazuje właściwości przeciwzapalne przez inhibicję ekspresji prozapalnych cytokin, np. TNF- α , pośrednio zwiększa ona produkcję NO, zmniejsza apoptozę komórek śródbłonna, ekspresję cząsteczek adhezji komórkowej, hamuje migrację monocytów do ściany naczynia. Przedstawiony korzystny profil metaboliczny omawianego białka skłania do badań nad jego związkiem z miażdżycą i chorobą wieńcową.

Omentyna jest lektyną odkrytą w komórkach śródbłonna, makrofagach, adipocytach, komórkach *pericardium*. Funkcje biologiczne tego białka są dopiero poznawane, jednak wiadomo już, że działa ona insulinomimetycznie zwiększając dokońcowy transport glukozy, pośrednio zwiększa ilość NO w osoczu, stymuluje angiogenezę, zmniejsza produkcję cząsteczek adhezji komórkowej, adhezję monocytów do śródbłonna i migrację miocytów gładkich do ściany naczynia. Przeciwzapalne właściwości omentyny mają udowodniony korzystny wpływ na spowolnienie rozwoju miażdżycy, co jest przedmiotem badań u pacjentów z chorobą wieńcową

Cel pracy

Celem pracy było określenie związku chemeryny, waspiny i omentyny z przebiegiem klinicznym i rokowaniem pacjentów z chorobą wieńcową, w tym: 1. ocena stężenia analizowanych adipokin u osób ze stabilną dławicą piersiową i ostrymi zespołami wieńcowymi (NSTEMI i STEMI), 2. ocena związków stężeń badanych adipokin z danymi klinicznymi (klasa CCS, schorzenia współistniejące, czynniki ryzyka choroby wieńcowej, dane antropometryczne)

oraz wybranymi parametrami biochemicznymi i echokardiograficznymi, 3. ocena związków stężeń badanych adipokin ze stopniem nasilenia zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych ocenianych w skali Gensini Score i Mod Gensini Score oraz skalą TIMI, 4. ocena związku przebiegu klinicznego wewnątrzszpitalnego u pacjentów z chorobą wieńcową i w obserwacji półrocznej u chorych po OZW ze stężeniami badanych adipokin, 5. ocena dynamiki zmian stężenia badanych adipokin w obserwacji półrocznej u pacjentów po OZW.

Material

Do badania włączono 150 chorych (47 kobiet i 103 mężczyzn) w średnim wieku $64,7 \pm 9,7$ lat hospitalizowanych w Katedrze i Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w okresie 07.2013-02.2016 podzielonych na 4 grupy: 3 grupy badane, tj. grupa 1 – pacjenci ze stabilną dławicą piersiową (n=40), grupa 2 – pacjenci z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) (n=40), grupa 3 – pacjenci z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) (n=40) i grupę kontrolną - grupa 4 – pacjenci bez choroby wieńcowej (n=30). Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania zostali poinformowani o celach i zasadach przeprowadzenia badań, spodziewanych korzyściach leczniczych oraz ryzyku związanym z udziałem w badaniu.

Metody

U każdego pacjenta przeanalizowano wynik badania przedmiotowego i podmiotowego, podstawowe dane antropometryczne, biochemiczne (morfologia krwi, stężenie cholesterolu ogólnego, LDL, HDL, trójglicerydów, CRP, glukozy na czczo, troponiny I, kreatyniny, eGFR wg wzoru MDRD), EKG, wynik koronarografii oraz rodzaj zastosowanego leczenia inwazyjnego, wynik badania echokardiograficznego, stosowane leczenie farmakologiczne oraz u pacjentów z chorobą wieńcową powikłania wewnątrzszpitalne, a u chorych po OZW niekorzystne zdarzenia sercowo - naczyniowe w obserwacji półrocznej. Stężenie analizowanych adipokin było oznaczane w krwi, która u pacjentów z grupy 1. była pobierana jednorazowo w czasie hospitalizacji przed PCI, u pacjentów z grupy 2. i 3. dwukrotnie - przed koronarografią, a następnie po pół roku od przebytego OZW, a u pacjentów z grupy 4. jednorazowo po wykluczeniu choroby wieńcowej. Oznaczenia stężenia chemeryny, waspiny i omentyny były wykonywane metodą ELISA z zastosowaniem komercyjnych testów firmy BioVendor zgodnie z załączoną metodyką. Analizę statystyczną wykonano z wykorzystaniem programu Statistica 12.0. Uwzględniając rozkład zmiennych i jednorodność wariancji określonych w oparciu o test Shapiro-Wilka i Levena wykonywano testy t-Studenta lub U'-Manna-Whitneya, ANOVA Friedmana lub ANOVA Kruskala-Wallisa z analizą post-hoc. Zależność między zmiennymi ilościowymi analizowano wykorzystując analizę korelacji (Pearsona lub Spearmana w zależności od rozkładu zmiennych) oraz regresję krokową postępującą. Celem określenia wartości predykcyjnej zmiennej wykonano analizę regresji logistycznej, a także analizę dyskryminacyjną z wyznaczeniem równań funkcji dyskryminacyjnych lub pierwiastków kanonicznych. Wartość diagnostyczna analizowanych zmiennych ilościowych była oceniana za pomocą analizy ROC. Celem określenia współzależności zmiennych ciągłych w analizie podgrup stosowano analizę kowariancji ANCOVA. Zmienne dichotomiczne porównywano testem χ^2 z poprawką Yatesa. Zmienne zależne porównywano testem z.

Wyniki

Analizowane grupy pacjentów były jednorodne pod względem płci (grupa 1: 32,5%/67,5% vs grupa 2: 27,5%/72,5% vs grupa 3: 30%/70% vs grupa 4: 36,7%/63,3%; $p=0,29$) i wieku (grupa 1: $67,3 \pm 9,3$ vs grupa 2: $64,7 \pm 10,5$ vs grupa 3: $63,4 \pm 5,6$ vs grupa 4: $62,8 \pm 12,7$; $p=0,21$), obecności nadwagi (grupa 1: 37,5% vs grupa 2: 40% vs grupa 3: 40% vs grupa 4: 50%; $p=0,76$), otyłości (grupa 1: 30% vs grupa 2: 30% vs grupa 3: 35% vs grupa 4: 16,7%; $p=0,25$), wartości wskaźnika BMI (grupa 1: $29,5 \pm 4,2$ vs grupa 2: $28,3 \pm 6$, vs grupa 3: $28,7 \pm 4,4$ vs grupa 4:

27,2 ± 4,5, p=0,37), różniły się natomiast istotnie statystycznie pod względem skali Gensini Score (grupa 1: 25,9 ± 23,5 vs grupa 2: 33,6 ± 24,6 vs grupa 3: 60,9 ± 31,3 vs grupa 4: 0 ± 0; p<0,001) i Mod Gensini Score (grupa 1: 16,0 ± 12,8 vs grupa 2: 25,1 ± 18,0 vs grupa 3: 37,7 ± 14,2 vs grupa 4: 0 ± 0; p<0,001). Wykazano różnice w częstości występowania nadciśnienia tętniczego, które istotnie statystycznie rzadziej występowało u pacjentów ze STEMI niż u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową (62,5% vs 90%; p=0,01) i NSTEMI (87,5% vs 62,5%; p=0,02), cukrzycy, która rzadziej występowała u pacjentów ze STEMI niż u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową (17,5% vs 42,5%; p=0,03) oraz palenia tytoniu, które występowało częściej u pacjentów ze STEMI niż stabilną dławicą piersiową (40% vs 17,5%; p=0,04). W analizach podgrup obejmujących obecność lub brak w/w wymienionych chorób współistniejących dla wszystkich grup badanych nie wykazano różnicy w punktacji skali Gensini Score i Mod Gensini Score (wyjątek stanowiła grupa pacjentów ze stabilną dławicą piersiową analizowana pod względem obecności nikotynizmu - odpowiednio: 12,1 ± 8,8 vs 28,8 ± 24,7; p=0,03 i 8,3 ± 4,0 vs 17,6 ± 13,4; p=0,04). Wartość skali Gensini Score i Mod Gensini Score były istotnie statystycznie mniejsze u kobiet niż u mężczyzn w całej badanej grupie (odpowiednio: 19,7 ± 18,4 vs 36,9 ± 34,4; p=0,01 i 14,5 ± 13,6 vs 23,5 ± 30,0; p=0,03) oraz chorych ze STEMI (odpowiednio: 27,9 ± 11,0 vs 67,8 ± 29,7; p=0,001 i 23,4 ± 11,2 vs 40,7 ± 13,0; p=0,001). Badane grupy różniły się stężeniem glukozy (grupa 1: 122,6 ± 39,9 vs grupa 3: 152,5 ± 67,9; p=0,03), eGFR (grupa 2: 84,7 ± 17,2 vs grupa 4: 70,1 ± 17,4; p=0,02), CRP (grupa 3: 15,8 ± 30,0 vs grupa 4: 5,0 ± 8,9; p=0,049), liczbą leukocytów (grupa 1: 7,2 ± 2,0 vs grupa 2: 8,5 ± 2,6 vs grupa 3: 11,1 ± 3,5 vs grupa 4: 6,9 ± 1,5; p<0,001), stężeniem hemoglobiny (grupa 1: 13,4 ± 1,9 vs grupa 2: 13,9 ± 1,3 vs grupa 3: 14,9 ± 1,1 vs grupa 4: 12,6 ± 3,1; p<0,001), cholesterolu całkowitego (grupa 1: 177,4 ± 54,2 vs grupa 2: 201,4 ± 45,7 vs grupa 3: 201,6 ± 39,7 vs grupa 4: 213,8 ± 64,7; p=0,004), LDL (grupa 1: 97,2 ± 41,9 vs grupa 2: 122,5 ± 40,5 vs grupa 3: 129,6 ± 35,9 vs grupa 4: 123,8 ± 53,3; p=0,004), HDL (grupa 1: 45,4 ± 14,3 vs grupa 2: 46,7 ± 11 vs grupa 3: 43,5 ± 9,0 vs grupa 4: 50,8 ± 10,5; p=0,02), a także wartością frakcji wyrzutowej lewej komory (grupa 1: 62,3 ± 9,8 vs grupa 2: 59,9 ± 9,6 vs grupa 3: 52,9 ± 10,8 vs grupa 4: 63,1 ± 7,9; p<0,001), jednak w analizie dyskryminacyjnej nie wykazano, aby wartość tego parametru wpływała na analizowane powikłania wewnątrzszpitalne i niekorzystne zdarzenia sercowo - naczyniowe w obserwacji półrocznej. W grupach badanych stwierdzono wysokie porównywalne częstości stosowania klasycznych leków "wieńcowych" - kwasu acetylosalicylowego (grupa 1: 100%, grupa 2: 100%, grupa 3: 97,5%), beta - adrenolityków (grupa 1: 95%, grupa 2: 95%, grupa 3: 97,5%), inhibitorów konwertazy angiotensyny (grupa 1: 97,5%, grupa 2: 97,5%, grupa 3: 95%) oraz statyn (grupa 1: 92,5%, grupa 2: 100%, grupa 3: 100%). W grupach pacjentów z OZW jednakowo często stosowano podwójne leczenie przeciwplatekcyjne. Rodzaj interwencji wieńcowej (lokalizacja zmian poddawanych interwencji wewnątrznaczyniowej w okresie zawału serca, rodzaj i ilość implantowanych stentów) i jej efekt oceniany w skali TIMI również nie różniły się u pacjentów z NSTEMI i STEMI. W całej badanej grupie nie stwierdzono związku stężenia chemeryny z płcią (261,2 ± 52,2 vs 251,8 ± 58,1; p=0,37), za wyjątkiem grupy pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, w której u kobiet obserwowano wyższe stężenie tego białka (277,5 ± 55,6 vs 230,6 ± 52,8; p=0,02), nadciśnieniem tętniczym (255,6 ± 57,6 vs 250,0 ± 56,9; p=0,56), za wyjątkiem grupy pacjentów z NSTEMI, w której pacjenci z nadciśnieniem tętniczym mieli istotnie większe stężenia chemeryny (254,7 ± 55,9 vs 195,6 ± 27,5; p=0,02) i nikotynizmem (249,2 ± 50,6 vs 256,4 ± 59,8; p=0,68). Analiza kowariancji ANCOVA wykazała trend w kierunku wpływu obecności cukrzycy na stężenie chemeryny w każdej z analizowanych grup (p=0,06). Omawiany trend był obserwowany w całej grupie badanej (264,7 ± 49,6 vs 250,3; p=0,1), pacjentów ze stabilną dławicą piersiową (265,7 ± 55,6 vs 231,2 ± 55,5; p=0,07) i z NSTEMI (264,4 ± 42,0 vs 239,0 ± 61,3; p=0,08). Ponadto stwierdzono trend w kierunku wpływu nadwagi na stężenie omawianego białka w każdej z analizowanych grup (p ANCOVA= 0,06) -

utrzymywał się on w całej badanej grupie, chorych ze stabilną dławicą piersiową i NSTEMI. Pozytywną istotną statystycznie korelację stężenia chemeryny z BMI obserwowano jedynie w grupie pacjentów ze stabilną dławicą piersiową ($R=0,38$; $p=0,04$). Związek stężenia chemeryny z kreatyniną osiągnął graniczną istotność statystyczną ($R=0,15$; $p=0,07$), natomiast istotna w całej badanej grupie okazała się ujemna korelacja stężenia omawianej adipokiny z eGFR ($R=-0,22$; $p=0,01$), a pozytywna ze stężeniem CRP ($R=0,25$; $p=0,001$). Obserwowano pozytywny związek stężenia chemeryny ze stężeniem trójglicerydów ($R=0,34$; $p=0,03$). W grupie pacjentów ze stabilną dławicą piersiową wykazano ponadto ujemną korelację stężenia chemeryny z wymiarem końcoworozkurczowym i końcowoskurczowym lewej komory (odpowiednio: $R=-0,39$; $p=0,01$ i $R=-0,39$; $p=0,01$), opisywana w literaturze istotna statystycznie ujemna korelacja z LVEF w przedstawionej pracy osiągnęła graniczną istotność statystyczną ($R=-0,15$, $p=0,07$). Nie stwierdzono związku stężenia chemeryny z nasileniem zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych ani w całej badanej grupie, ani w żadnej z analizowanych grup pacjentów. W żadnym z analizowanych modeli regresji krokowej postępującej opisujących skalę Gensini Score i Mod Gensini Score chemeryna nie okazała się być jej niezależnym czynnikiem ryzyka (we wszystkich porównaniach $p<0,05$). Stężenie omawianego białka nie zależało również od rozpoznania choroby wieńcowej ($251,7 \pm 55,5$ vs $265,3 \pm 63,6$; $p=0,28$) oraz jej postaci (grupa 1: $245,9 \pm 57,5$ vs grupa 2: $247,3 \pm 56,5$ vs grupa 3: $261,9 \pm 52,5$; $p=0,32$). Nie stwierdzono również związku chemeryny z ilością istotnie zwężonych tętnic wieńcowych (grupa 1-VD: $247,8 \pm 57,0$ vs grupa 2-VD: $264 \pm 54,9$ vs grupa 3-VD : $241,3 \pm 52,1$; $p=0,36$). Największą wartość diagnostyczną omawiana adipokina uzyskała dla wystąpienia zawału okołoproceduralnego (stężenie $>297,9$ ng/ml; AUC=0,75, 83,3% czułość, 77% specyficzność) oraz zaostrzenia objawów dławicowych (stężenie $>246,6$ ng/ml; czułość 68,8%, specyficzność 52,2%, AUC=0,53). Chemeryna okazała się również niezależnym czynnikiem ryzyka złożonego końcowego punktu wewnątrzszpitalnego (OR: 1,01(95% CI:1,002-1,02); $p=0,02$). Pacjenci, u których wystąpił zawał okołoproceduralny i złożony punkt końcowy wewnątrzszpitalny, mieli istotnie większe stężenie omawianego białka (odpowiednio: $306,4 \pm 59,7$ vs $248,8 \pm 54,1$; $p=0,03$ oraz $287,5 \pm 59,2$ vs $245,8 \pm 52,9$; $p=0,007$). Wykonano analizę dyskryminacyjną celem określenia, czy chemeryna może być niezależnym ich czynnikiem ryzyka. W przypadku zawału okołoproceduralnego, złożonego punktu końcowego wewnątrzszpitalnego u pacjentów z chorobą wieńcową poddanych PCI, jak również zgonu w obserwacji półrocznej u pacjentów po OZW chemeryna okazała się istotnie wpływać na wystąpienie w/w analizowanych punktów końcowych. Nie stwierdzono związku stężenia waspiny z wiekiem, BMI, stężeniem CRP, cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i trójglicerydów w żadnej z analizowanych grup pacjentów (za wyjątkiem pozytywnej korelacji ich stężenia z waspiną w całej badanej grupie i pacjentów z NSTEMI - odpowiednio $R=0,17$; $p=0,04$ i $R=0,44$; $p=0,01$). Stężenie tego białka pozytywnie korelowało z wymiarem końcowoskurczowym lewej komory w całej badanej grupie ($R=0,19$; $p=0,02$) oraz grubością przegrody międzykomorowej u chorych ze stabilną dławicą piersiową ($R=0,33$; $p=0,04$). Wykazano zależność stężenia tego białka od płci: w całej badanej grupie stwierdzono wyższe stężenie u mężczyzn ($0,16 \pm 0,19$ vs $0,13 \pm 0,19$; $p=0,03$), podobny trend stwierdzono wśród pacjentów ze stabilną dławicą piersiową ($0,15 \pm 0,21$ vs $0,06 \pm 0,03$; $p=0,07$). Stwierdzono trend w kierunku zależności stężenia waspiny od obecności nadciśnienia tętniczego w całej badanej grupie ($0,15 \pm 0,18$ vs $0,16 \pm 0,26$; $p=0,18$), nie stwierdzono związku z obecnością nadwagi ($0,18 \pm 0,23$ vs $0,15 \pm 0,18$; $p=0,45$) ani otyłości ($0,12 \pm 0,12$ vs $0,18 \pm 0,23$; $p=0,26$) za wyjątkiem trendu w kierunku wyższego stężenia tego białka u pacjentów ze STEMI i towarzyszącą nadwagą ($0,14 \pm 0,1$ vs $0,11 \pm 0,06$; $p=0,19$). Nie wykazano związku stężenia waspiny od obecności cukrzycy w żadnej z analizowanych grup pacjentów (we wszystkich porównaniach $p>0,05$). Stwierdzono obecność trendu w kierunku wyższych stężeń waspiny u pacjentów z nikotynizmem w całej badanej grupie i pacjentów ze STEMI (odpowiednio: $0,14$

$\pm 0,06$ vs $0,12 \pm 0,19$; $p=0,13$ i $0,14 \pm 0,1$ vs $0,1 \pm 0,05$; $p=0,08$).

W przeprowadzonej przez mnie analizie stwierdzono istotnie statystycznie mniejsze stężenie waspiny w grupie pacjentów z chorobą wieńcową ($0,1 \pm 0,2$ vs $0,2 \pm 0,3$; $p=0,03$). Stwierdzono, że wyższe stężenie waspiny negatywnie koreluje z wystąpieniem choroby wieńcowej (OR: 0,11 (95%: CI 0,02-0,72); $p=0,02$). Nie stwierdzono jednak różnicy w stężeniach analizowanej adipokiny w grupach pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, NSTEMI i STEMI (odpowiednio $0,12 \pm 0,18$ vs $0,17 \pm 0,21$ vs $0,21 \pm 0,08$; $p(1-2)=0,17$; $p(1-3)=0,23$; $p(2-3)=1$). W całej badanej grupie stwierdzono obecność trendu w kierunku odwrotnie proporcjonalnej zależności między stężeniem waspiny a skalą Gensini Score ($R=-0,13$; $p=0,11$) i Mod Gensini Score ($R=-0,1$; $p=0,2$). Istotną statystycznie ujemną korelację stwierdzono jedynie między stężeniem analizowanej adipokiny a skalą Gensini Score w grupie pacjentów ze stabilną dławicą piersiową ($R=-0,36$; $p=0,02$). Stężenie waspiny okazało się być niezależnym czynnikiem ryzyka nasilenia miażdżycy tętnic wieńcowych ocenianej w skali Gensini Score w grupie pacjentów ze STEMI ($\beta=-116,7$; $p=0,01$). Nie stwierdzono różnic w stężeniach analizowanego białka w zależności od ilości istotnie miażdżycowo zmienionych tętnic wieńcowych (grupa 1-VD: $0,11 \pm 0,08$ vs grupa 2-VD: $0,13 \pm 0,15$ vs grupa 3-VD: $0,3 \pm 0,38$; $p=0,41$). Metodą krzywych ROC oceniono wartość diagnostyczną stężenia waspiny w rozpoznawaniu choroby wieńcowej; proponowany punkt odcięcia wyniósł $<0,086$ ng/ml (AUC=0,62, czułość 52,5%, specyficzność 70%). Dużą wartość diagnostyczną omawiana adipokina okazała się mieć dla wystąpienia zawału okołoproceduralnego (stężenie $<0,083$ ng/ml; AUC=0,52, 66,7% czułość, 56,9% specyficzność), złożonego punktu końcowego wewnątrz- i zewnątrzszpitalnego (odpowiednio stężenie $<0,08$ ng/ml, AUC = 0,59, czułość 76,5%, specyficzność 41,4% i stężenie $<0,08$ ng/ml, czułość 85,7% i specyficzność 35,7%). Wykonano analizę dyskryminacyjną celem określenia, czy stężenie waspiny może być ich niezależnym czynnikiem ryzyka. W przypadku zawału okołoproceduralnego, złożonego punktu końcowego wewnątrzszpitalnego u pacjentów z chorobą wieńcową poddanych PCI, jak również zgonu w obserwacji półrocznej i złożonego punktu końcowego pozaszpitalnego u pacjentów po OZW stężenie waspiny istotnie różniło się w analizowanych grupach pacjentów. Stwierdzono pozytywną korelację stężenia omentyny z wiekiem w całej badanej grupie ($R=0,23$; $p=0,001$), jak również u pacjentów z NSTEMI ($R=0,35$; $p=0,03$). Wśród pacjentów ze stabilną dławicą piersiową stwierdzono trend w kierunku takiej zależności ($R=0,25$; $p=0,11$). Stężenie omawianego białka było wyższe u kobiet w całej badanej grupie i u chorych z NSTEMI (odpowiednio: $516,3 \pm 222,6$ vs $399,6 \pm 150,1$; $p=0,001$ i $526,4 \pm 178,2$ vs $381,5 \pm 121,7$; $p=0,02$), a u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową stwierdzono trend w kierunku takiej zależności ($556,7 \pm 304,3$ vs $406,8 \pm 121,7$; $p=0,14$). Stwierdzono trend w kierunku ujemnej korelacji stężenia omawianej adipokiny ze stężeniem CRP, liczbą leukocytów krwi obwodowej, stężeniem LDL oraz troponiny I w całej badanej grupie (odpowiednio: $R=-0,15$; $p=0,07$, $R=-0,12$; $p=0,14$, $R=-0,12$; $p=0,13$ i $R=-0,15$; $p=0,07$). Wykazano ujemną istotną statystycznie korelację stężenia omentyny ze stężeniem hemoglobiny i trójglicerydów w całej badanej grupie oraz dla trójglicerydów również w grupie pacjentów z NSTEMI (odpowiednio: $R=-0,25$; $p=0,001$, $R=-0,19$; $p=0,02$ i $R=-0,35$; $p=0,03$). Nie stwierdzono związku stężenia omawianego białka z BMI, stężeniem glukozy i cholesterolu całkowitego w żadnej z analizowanych grup pacjentów z chorobą wieńcową (we wszystkich porównaniach $p>0,05$). Wyższe stężenia tego białka ujemnie korelowały z wymiarami końcowoskurczowym i końcoworozkurczowym lewej komory oraz czasem trwania hospitalizacji w całej badanej grupie pacjentów ($R=-0,18$; $p=0,03$, $R=-0,16$; $p=0,049$ i $R=-0,17$; $p=0,04$), a także wartością frakcji wrzutowej lewej komory u pacjentów ze STEMI ($R=-0,38$; $p=0,02$). Nie stwierdzono zależności stężenia omentyny w zależności od współwystępowania w całej badanej grupie pacjentów nadciśnienia tętniczego ($436,3 \pm 176,7$ vs $416,9 \pm 196,8$; $p=0,49$), cukrzycy ($425,1 \pm 168,9$ vs $435,2 \pm 185,6$; $p=0,99$), nadwagi ($440,5 \pm 211,6$ vs $413,1 \pm 137,1$; $p=0,89$), otyłości

(404,9 ± 110,7 vs 435,9 ± 199,1; p=0,99) i nikotynizmu (415,2 ± 158,6 vs 438,9 ± 188,6; p=0,53). Wykazano ujemną korelację stężenia omentyny ze stopniem zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych ocenianych w skali Gensini Score i Mod Gensini Score (odpowiednio: R=-0,21; p=0,01 i R=-0,2; p=0,01). Powyższe zależności potwierdzono w analizach regresji krokowej postępującej, w których stężenie omawianego białka było niezależnym czynnikiem ryzyka nasilenia zmian miażdżycowych w analizowanych skalach w całej badanej grupie (odpowiednio β =-0,03; p=0,02 i β =-0,02; p=0,01). Nie wykazano różnic w stężeniu omentyny w zależności od postaci choroby wieńcowej, stwierdzono jedynie niższe jej stężenie u pacjentów ze STEMI w porównaniu do grupy kontrolnej (grupa 1: 455,5 ± 208,4 vs grupa 2: 421,3 ± 151,9 vs grupa 3: 366,7 ± 148,8 vs grupa 4: 503,3 ± 190; p=0,01). Mimo, że stężenie analizowanej adipokiny nie różniło się istotnie statystycznie w grupach pacjentów z chorobą wieńcową jedno-, dwu- i trójnaczyniową (odpowiednio grupa 1-VD: 410,2 ± 211,7 vs grupa 2-VD: 421,8 ± 120,7 vs grupa 3-VD: 424,4 ± 99,1; p=0,26), jednak analiza dyskryminacyjna wykazała, że parametr ten jest składową funkcji dyskryminacyjnych (poprawność klasyfikacji wynosiła aż 75%), a także pierwiastków kanonicznych umożliwiających poprawną klasyfikację pacjentów do analizowanych grup. Metodą krzywych ROC oceniono wartość diagnostyczną stężenia omentyny dla rozpoznania choroby wieńcowej, OZW, NSTEMI i STEMI. Wysoką wartość diagnostyczną stwierdzono dla rozpoznania choroby wieńcowej (stężenie ≤466,5 ng/ml, AUC=0,65, czułość 72,5%, specyficzność 63,3%), OZW (stężenie ≤421,1 ng/ml, AUC=0,62, czułość 65%, specyficzność 59%) i STEMI (stężenie ≤414,5 ng/ml, AUC=0,64, czułość 72,5%, specyficzność 56%). Wyższe stężenie omentyny wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej (OR: 0,996 (95%CI: 0,994-0,996); p=0,007), OZW (OR: 0,997 (95% CI: 0,994-0,999); p=0,01) i STEMI (OR: 0,996 (95% CI: 0,993-0,999); p=0,02). Wykonano analizę dyskryminacyjną celem określenia, czy omentyna może być niezależnym czynnikiem wystąpienia zawału okołoproceduralnego, złożonego punktu końcowego wewnątrzszpitalnego u pacjentów z chorobą wieńcową poddanych PCI, jak również zgonu w obserwacji półroczej u pacjentów po OZW. W przypadku złożonego punktu końcowego pozaszpitalnego u pacjentów po przebytych OZW omawiane białko okazało się być składową funkcji dyskryminacyjnych, które cechowały się dużą poprawnością identyfikacji zdarzeń.

Wnioski

Przeprowadzona analiza pozwoliła sformułować następujące wnioski:

1. U osób z chorobą wieńcową stężenie waspiny i omentyny w surowicy krwi jest niższe niż u pacjentów bez tego schorzenia, natomiast stężenie chemeryny nie różni się między sobą w obu grupach chorych. Stężenia analizowanych białek są porównywalne u pacjentów z różnymi postaciami choroby wieńcowej.

2'. W zbadanej grupie chorych stężenie chemeryny w surowicy krwi rosło wraz z wiekiem pacjentów i stopniem upośledzenia funkcji nerek. Wyższe stężenia obserwowano u kobiet ze stabilną dławicą piersiową oraz u chorych z NSTEMI i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym.

2". W całej badanej grupie, w tym również pacjentów bez choroby wieńcowej, stężenie waspiny było wyższe u mężczyzn. Stężenie waspiny nie zależało od współistnienia cukrzycy, nadwagi, stanu zapalnego, nie korelowało z wiekiem chorych, parametrami gospodarki lipidowej, wskaźnikiem BMI, czasem trwania hospitalizacji i klasą CCS.

2'''. W całej zbadanej grupie chorych, w tym również pacjentów bez choroby wieńcowej, stężenie omentyny w surowicy krwi było wyższe u kobiet i rosło wraz z wiekiem. Nie potwierdzono zależności stężenia omentyny z wymiarami lewej komory i stopniem jej dysfunkcji skurczowej u pacjentów po STEMI. W całej zbadanej grupie chorych nie zależało ono od współistnienia nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, nadwagi, palenia tytoniu i nie korelowało ze wskaźnikiem BMI, stężeniem glukozy i cholesterolu całkowitego.

3'. Nie wykazano związku stężenia chemeryny ze stopniem nasilenia zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych ocenianych w skali Gensini Score i Mod Gensini Score, liczbą istotnie zwężonych tętnic wieńcowych ani w zakresie skali TIMI u pacjentów z chorobą wieńcową.

3". Wykazano ujemną korelację stężenia waspiny ze stopniem nasilenia zmian miażdżycowych ocenianych w skali Gensini Score i Mod Gensini Score. Stężenie tego białka nie różniło się w zależności od liczby istotnie zwężonych tętnic wieńcowych ani w zakresie skali TIMI u pacjentów z chorobą wieńcową.

3'''. U chorych z większym stopniem nasilenia zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych ocenianym w skali Gensini Score i Mod Gensini Score stwierdzono wyższe stężenie omentyny. Stężenie tego białka nie różniło się w zależności od liczby istotnie zwężonych tętnic wieńcowych ani w zakresie skali TIMI.

4'. Stężenie chemeryny i waspiny miało wysoką wartość diagnostyczną dla określenia powikłań wewnątrzszpitalnych u pacjentów z chorobą wieńcową, takich jak: zawał okołoproceduralny i złożony wewnątrzszpitalny punkt końcowy. Stężenie chemeryny może być pomocne w selekcji grupy pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zaostrzenia objawów dławicowych w obserwacji półrocznej, a waspiny - chorych, u których wystąpił złożony punkt końcowy w sześciomiesięcznej obserwacji pozaszpitalnej.

4". Stężenie omentyny było pomocne w wyselekcjonowaniu grupy pacjentów, w której wystąpił złożony pozaszpitalny punkt końcowy w obserwacji półrocznej.

4'''. Spośród analizowanych adipokin najwyższą wartość diagnostyczną dla rozpoznawania stabilnej dławicy piersiowej miało stężenie waspiny, stężenia chemeryny i omentyny cechowały się niższą i porównywalną między sobą wartością. Najwyższą wartość diagnostyczną dla OZW i STEMI miało stężenie omentyny, a dla zawału okołoproceduralnego i złożonego punktu końcowego wewnątrzszpitalnego chemeryny.

5. Nie wykazano dynamiki zmian stężeń badanych adipokin u chorych po OZW w obserwacji półrocznej.