

Nowe czynniki ryzyka choroby wieńcowej ***Novel cardiovascular risk factors***

Piotr Szcześniak¹, Radosław Kręcki², Aleksandra Owczarek¹, Daria Orszulak-Michalak¹

¹ Katedra i Zakład Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² II Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Poszukiwania nowych czynników ryzyka choroby wieńcowej mają na celu lepsze poznanie skomplikowanego procesu, jakim jest tworzenie się płytki miażdżycowej oraz znalezienie nowych metod diagnostyki i leczenia pacjentów. Wśród markerów, nad którymi prowadzi się obecnie badania, znajdują się białka ostrej fazy (CRP, fibrynogen), cytokiny (TNF α , interleukina 8) oraz nowo odkryte substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową tzw. adipocytokiny (adiponektyna, rezystyna). Wykazano zależność między poziomem tych białek we krwi a występowaniem choroby wieńcowej. Badania nie są jednak dość jednoznaczne a metody oznaczania odpowiednio proste, by można było zastosować je w praktyce klinicznej. (*Farm Współ 2008; 1: 42-46*)

Słowa kluczowe: choroba wieńcowa, czynniki ryzyka, białka ostrej fazy, cytokiny, adipocytokiny

Summary

The aim of searching for novel cardiovascular risk factors is to learn more about the complicated process of forming of the atherosclerotic plaque and to find new methods to diagnose and cure the patients. The currently investigated markers are e.g. acute phase proteins (CRP, fibrinogen), cytokines (TNF α , interleukin 8) and new discovered products of adipose tissue – adipocytokines (adiponectin, resistin). There is a correlation between plasma levels of these proteins and the prevalence of cardiovascular disease but the results of the studies are still ambiguous. Moreover the assay methods are not simple enough and they can not be used in clinical practice. (*Farm Współ 2008; 1: 42-46*)

Keywords: cardiovascular disease, risk factors, acute phase proteins, cytokines, adipocytokines

Eliminowanie czynników ryzyka jest ważnym elementem profilaktyki i leczenia choroby wieńcowej (CVD – *cardiovascular disease*). Klasyczne czynniki ryzyka CVD takie jak nadciśnienie, otyłość czy dyslipidemia są znane już od dawna, a ich znaczenie w rozwoju choroby zostało potwierdzone przez wiele badań. Ciągłe jednak trwają dalsze poszukiwania mające na celu lepsze poznanie procesów prowadzących do powstania miażdżycy, odnalezienie czynników etiologicznych mogących stać się celem terapii lub pomocnych w diagnostyce.

Markery stanu zapalnego

Według najnowszej teorii stan zapalny odgrywa kluczową rolę w procesie tworzenia się płytki miażdżycowej [1]. Dlatego właśnie wśród markerów zapalenia poszukuje się czynników odpowiedzialnych za jej powstanie. Najlepiej poznanym jest białko C-reaktywne (CRP – C-reactive protein).

Jest to białko ostrej fazy zbudowane z 5 jednkowych podjednostek tworzących układ pierścienia. Produkowane jest w wątrobie w odpowiedzi na cytokiny wydzielane podczas stanu zapalnego. Jego

funkcja fizjologiczna polega na aktywacji układu dopełniacza. Liczne badania kliniczne wykazały także związek poziomu CRP z chorobą wieńcową. U osób chorych jest on wyższy niż zdrowych, a zwiększa się jeszcze bardziej w przypadku wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. U osób ze stabilną anginą wyższe stężenie CRP zwiększa ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, a u chorych z anginą niestabilną i zawałem oznacza gorsze rokowanie i większe niebezpieczeństwo powikłań. Zależność tą można częściowo wytłumaczyć faktem, że poziom CRP silnie koreluje z innymi czynnikami ryzyka takimi jak nadciśnienie czy poziom cholesterolu. Jednak nawet po ich uwzględnieniu pozostaje on niezależnym predykatorem ryzyka wieńcowego. Występowanie takiego związku doprowadziło do powstania hipotezy, że CRP może być bezpośrednią przyczyną miażdżycy. Przemawia za tym obecność CRP w chorych naczyniach i tkance mięśnia sercowego objętej zawałem oraz zwiększenie ryzyka rozwoju miażdżycy u chorych z przewlekłym stanem zapalnym powodującym wzrost stężenia CRP. Mechanizm działania CRP w powstawaniu płytki miażdżycowej miałby polegać na nasilaniu wydzielania cytokin zwiększających migrację monocytów do uszkodzonego śródbłonka przy równoczesnej indukcji ekspresji białek adhezyjnych. Są jednak badania, które temu przeczą, a prozapalne działanie CRP przypisują zanieczyszczeniom preparatów tego białka stosowanych do badań. Istotną zaletą CRP jest łatwo dostępna, prosta i odpowiednio dokładna metoda oznaczania, która mogłaby być stosowana na szeroką skalę. Wykonywanie oznaczania poziomu CRP u wszystkich pacjentów z chorobą wieńcową nie jest jednak zalecane. Przeprowadzone analizy sugerują, że ma ono sens jedynie w wąskiej grupie chorych, u których szacowanie ryzyka innymi metodami nie daje satysfakcjonujących rezultatów [1-5].

Innym białkiem ostrej fazy istotnym w przebiegu choroby wieńcowej jest fibrynogen. Jest to glikopetydowy dimer o masie 340 kDa składający się z trzech par polipeptydowych łańcuchów oznaczonych A α , B β i γ . Jego synteza w wątrobie ulega nasileniu w trakcie trwania stanu zapalnego, jednak w przeciwieństwie do CRP produkowany jest w znacznych ilościach także w warunkach fizjologicznych. Jest to niezbędne, gdyż fibrynogen pełni ważną rolę w procesach krzepnięcia. Pod wpływem trombiny ulega przekształceniu w fibrynę i formuje skrzep. Nasila też agregację płytek krwi i zwiększa lepkość osocza. Liczne badania udo-

wodniły związek wysokich poziomów fibrynogenu z występowaniem CVD. Stężenie fibrynogenu we krwi koreluje z ciężkością zmian w naczyniach, ryzykiem ostrych incydentów wieńcowych oraz śmiertelnością pacjentów. Wykazuje również korelację z innymi czynnikami ryzyka wieńcowego takimi jak wiek, otyłość, poziom cholesterolu, ciśnienie tętnicze czy cukrzyca. Fibrynogen nasila ryzyko w chorobie wieńcowej nie tylko przez swój udział w procesach krzepnięcia, ale także poprzez działanie prozapalne. Zwiększa ekspresję białek adhezyjnych i uwalnianie mediatorów zapalenia z komórek śródbłonka. Wykorzystanie oznaczania fibrynogenu do szacowania ryzyka wieńcowego ogranicza brak odpowiednio dokładnej, standaryzowanej metody oznaczenia jak również brak dowodów na to, by takie oznaczenie wносиło coś do obecnie stosowanej metody. Wykazano także, że obniżanie poziomu fibrynogenu nie wpływa dodatkowo na rokowanie, a fibraty (leki stosowane w celu obniżenia poziomu lipidów zmniejszające także poziom fibrynogenu) są mniej skuteczne, jeżeli chodzi o redukowaniu ryzyka od statyn, które na poziom fibrynogenu nie wpływają [6-8].

Ważną rolę w procesach zapalnych odgrywają też cytokiny. Wiele z nich może mieć swój udział w rozwoju miażdżycy. Badania trwają m.in. nad czynnikiem martwicy nowotworu α (TNF α – *tumor necrosis factor* α). Jest to glikoproteina składająca się z 182 aminokwasów. Ma działanie prozapalne oraz przeciwnowotworowe. Poza bezpośrednim działaniem cytotoksycznym na komórki nowotworowe pobudza także komórki układu immunologicznego poprzez nasilanie proliferacji i różnicowania limfocytów, wzmaganie działania makrofagów i neutrofilów oraz stymulację syntezy innych cytokin, np. interferonów. Produkowana jest głównie przez monocyty i makrofagi, ale także przez inne komórki organizmu m.in. komórki mięśniowe i tłuszczowe. Rola TNF α w rozwoju miażdżycy wiąże się z nasileniem ekspresji receptorów dla monocytów na powierzchni uszkodzonego śródbłonka, co powoduje zwiększenie liczby monocytów przechodzących do przestrzeni podśródbłonkowej i ulegających tam przekształceniu w makrofagi [9,10]. Podwyższone stężenie TNF α obserwuje się u chorych z zawałem i niestabilną dławicą piersiową. Oznaczenie poziomu tego markera mogłoby więc mieć zastosowanie w diagnostyce. Nie wiadomo natomiast czy znalazłoby zastosowanie w szacowaniu ryzyka wieńcowego. Według badań przeprowadzonych przez Ridkera i wsp. [11] wyższy poziom TNF α po zawale zwiększa ryzyko wystąpienia

kolejnego zawału w przyszłości. Jednak w badaniach przeprowadzonych na pacjentach bez przebytego zawału nie zaobserwowano związku TNF α z ryzykiem wystąpienia incydentów wieńcowych [12].

W tych samych badaniach odkryto, że niezależnym czynnikiem ryzyka incydentów wieńcowych jest inna cytokina – interleukina 8. Jest to białko o masie 8 kDa produkowane przez wiele komórek układu immunologicznego, ale także przez inne komórki, np. chondrocyty, hepatocyty czy komórki śródbłonka. Wykazuje działanie prozapalne. Odpowiada m.in. za proces migracji leukocytów z krwi do tkanek. Po połączeniu z komórkami śródbłonka zostaje ona zaprezentowana neutrofilom pobudzając ich migrację przed śródbłonek i zwiększając adhezję do białek macierzy międzykomórkowej. Aktywuje także degranulację w neutrofilach zwiększając uwalnianie wolnych rodników tlenowych oraz czynnika aktywującego płytki krwi. IL-8 jest uwalniany przez monocyty i makrofagi znajdujące się w płytce miażdżycowej pod wpływem panującej wewnątrz blaszki hipoksji. Po uwolnieniu działa chemotaktycznie na neutrofile i limfocyty T, pobudza adhezję monocytów do komórek śródbłonka, nasila migrację i proliferację komórek mięśni gładkich. Hamuje także ekspresję tkankowego inhibitora metaloproteinaz – enzymów przyczyniających się do destabilizacji blaszki miażdżycowej. Podobnie jak w przypadku TNF α , poziom IL-8 jest wyższy u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową oraz zawałem. Poziom ten był wyższy niż u pacjentów ze stabilną postacią choroby, co może świadczyć, że IL-8 byłaby dobrym wskaźnikiem wystąpienia ostrych incydentów wieńcowych [12-15].

Adipocytokiny

Ostatnio odkryto, że tkanka tłuszczowa pełni także funkcję wydzielniczą. Substancje wydzielane przez tkankę to tzw adipocytokiny. Należą do nich nowo odkryte związki, np adiponektyna, ale także znane już cytokiny, np TNF α czy interleukina 6. Ze względu na zależność między występowaniem otyłości a chorobą wieńcową zaczęto się zastanawiać nad rolą jaką w powstawaniu płytki miażdżycowej odgrywają te związki [10].

Adiponektyna jest białkiem zbudowanym z 244 aminokwasów. Produkowana jest niemal wyłącznie w tkance tłuszczowej, a stymulatorami jej produkcji są głównie insulina oraz insulinopodobny czynnik

wzrostu. Stężenie adiponektyny we krwi wynosi 5-30 $\mu\text{g/ml}$ przy czym jest ono niższe u osób otyłych i z chorobami układu krążenia lub cukrzycą. Jest to szczególnie przypadek ponieważ stężenie innych adipocytokin w tych schorzeniach wzrasta. Również jej działanie jest przeciwne. Adiponektyna akumuluje się w uszkodzonych naczyniach krwionośnych i reguluje odpowiedź śródbłonka na uszkodzenie. Działa przeciwzapalnie poprzez hamowanie czynnika transkrypcyjnego NF- κ B. Jest to czynnik zaangażowany w regulację ekspresji molekuł adhezyjnych. Aktywowany jest przez wiele cytokin m.in. TNF α a także rezystynę. Jego zahamowanie zmniejsza ekspresję molekuł adhezyjnych i migrację monocytów. Działanie przeciwmiażdżycowe adiponektyny wynika także z jej korzystnego wpływu na metabolizm lipidów [10,16,17]. W chorobie wieńcowej serca stężenia adiponektyny są niższe niż u osób zdrowych. Rola adiponektyny jako czynnika ryzyka CVD nie została jedna do końca udowodniona. W badaniach Health Professionals Study wykazano, że wysokie poziomy adiponektyny istotnie zmniejszają ryzyko zawału [18]. Jednak kolejne badania m.in. British Regional Heart Study nie potwierdziły znaczącego wpływu stężenia tej adipocytokiny na ryzyko chorób serca. Podobne wyniki uzyskano po przeprowadzeniu meta-analizy z kilku kolejnych badań [19].

Duże nadzieje wiązano także z inną adipocytokiną – rezystyną, która jest białkiem o masie cząsteczkowej 12,5 kDa zawierającym duże ilości cysteiny. Jej ekspresję u zwierząt zaobserwowano jedynie w tkance tłuszczowej. Również w badaniach na zwierzętach stwierdzono silną korelację poziomu rezystyny ze stopniem insulinooporności. Powstała w ten sposób hipoteza, że rezystyna może być brakującym ogniwem łączącym otyłość z cukrzycą. Jednak po przeprowadzeniu badań na ludziach nie udało się potwierdzić zależności rezystyny z insulinoopornością. Okazało się też, że u ludzi jedynie niewielka ilość rezystyny produkowana jest w adipocytach a większość w monocytach i makrofagach, co sugerowałoby, że jest ona raczej mediatorem stanu zapalnego. Zbadano więc czy przez swoje działanie prozapalne rezystyna może mieć związek z rozwojem miażdżycy. W badaniach in vitro wykazano, że wpływa ona aktywująco na komórki śródbłonka zwiększając ekspresję molekuł adhezyjnych oraz chemokin odpowiedzialnych za chemotaksję monocytów. Nasila także proliferację komórek mięśni gładkich, zwiększa wydzielanie TNF α , zmniejsza nato-

miast uwalnianie adiponektyny. U pacjentów z CVD stwierdzono wyższe stężenia rezystyny niż u osób z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych. Badania dotyczące wpływu poziomu rezystyny na ryzyko w chorobie wieńcowej nie są jednoznaczne. Niektóre wskazują zwiększone niebezpieczeństwo incydentów wieńcowych przy zwiększonym stężeniu rezystyny, jednak rezultaty takie mogą wynikać z korelacji rezystyny z innymi markerami stanu zapalnego jak CRP czy TNF α . Sugeruje to, że rezystyna odgrywa pewną rolę w powstawaniu płytki miażdżycowej jako marker zapalenia ale nie koniecznie może być przydatna w przewidywaniu ryzyka [20-23].

Podsumowanie

Badania prowadzone nad tymi i wieloma innymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej z pewnością pomagają lepiej zrozumieć skomplikowane zależności

prowadzące do rozwoju miażdżycy. Niemożliwe jest natomiast w większości przypadków ich wykorzystanie w diagnostyce i leczeniu choroby wieńcowej. Brak jest jednoznacznych danych dokumentujących odpowiednio silny związek tych markerów z rokowaniem pacjentów oraz dostępnych i dokładnych metod oznaczania. Wiedza na ten temat ciągle się jednak powiększa i być może w niedalekiej przyszłości niektóre z nich znajdą zastosowanie w codziennej praktyce lekarskiej.

Źródło finansowania: praca statutowa Nr 503-3011-2.
Adres do korespondencji:
Piotr Szcześniak
Katedra i Zakład Biofarmacji
Wydziału Farmaceutycznego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
ul. Muszyńskiego 1, 91-015 Łódź;
E-mail: piotrloz@vp.pl

Piśmiennictwo

1. Scirica BM, Morrow DA, Verma S i wsp. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? *Circulation* 2006; 113: 2128-51.
2. Morka J, Drożdż J. CRP — wskaźnik podwyższonego ryzyka i nowy cel terapii. *Forum Kardiologów* 2006; 11: 27-31.
3. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, i wsp. C-reactive protein as cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96-102.
4. Smith GD, Timpson N, Lawlor DA. C-reactive protein and cardiovascular disease risk: still an unknown quality? *Ann Intern Med* 2006; 145: 70-2.
5. Lloyd-Johns DM, Liu K, Tian L i wsp. Narrative review: assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2006; 145: 35-42.
6. Reinhart W. Fibrynogen – marker or mediator of vascular disease? *Vasc Med* 2003; 8: 211-6.
7. Mora S, Rifai N, Buring JE i wsp. Additive value of immunoassay-measured fibrynogen and high-sensitivity C-reactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 2006; 114: 381-7.
8. Hajari KJ. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein(a), triglycerides, oxidative stress and fibrynogen. *Ann Intern Med* 1999; 131: 376-86.
9. Bogdański P, Pupek-Musialik D, Łuczak M i wsp. Znaczenie czynnika martwicy nowotworu (TNF- α) w patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością. *Nadciśnienie Tętnicze* 2002; 6: 133-41.
10. Miczke A, Bryl W, Pupek-Musialik D. Adiponektyna – nowy element w patogenezie insulinooporności i miażdżycy. *Nadciśnienie Tętnicze* 2002; 6: 229-34.
11. Ridker PM, Nader R, Pfeffer M i wsp. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2149-53.
12. Komoda IT, Nonaka H, Kameda M i wsp. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2007.
13. Węglarz L, Wawszczyk J. Funkcja biologiczna i patofizjologiczn interleukiny 8. *Ann Acad Med Siles* 2006; 60: 138-50.
14. Romuk E, Skrzep-Poloczek B, Wojciechowska C i wsp. Selectin-P and interleukin-8 plasma levels in coronary heart disease patients. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 657-61.
15. Murdoch C, Muthana M, Lewis CE. Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation. *J Immunol* 2005; 175: 6257-63.
16. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL i wsp. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation* 2005; 111: 747-53.

17. Ouchi N, Kihara S, Arita Y i wsp. Adiponektin, an adipocyte derived plasma protein inhibits endothelial NK- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-301.
18. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS i wsp. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291:1730-7.
19. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N i wsp. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2006; 114; 623-9.
20. Szulińska M, Pupek-Musialik D. Rezystyna – rola w rozwoju insulinooporności – fakty i kontrowersje. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10: 301-6.
21. Burnett MS, Devaney JM, Aderika RJ i wsp. Cross-sectional association of resistin, coronary heart disease and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 64-8.
22. Subodh V, Li SH, Wang CH i wsp. Resistin promotes endothelial cell activation. *Circulation* 2003; 108: 736-40.
23. Pischon T, Bamberger CM, Kratzch J i wsp. Association of plasma resistin levels with coronary heart disease in women. *Obes Res* 2005; 13: 1764-71.