

Czy stężenie neopteryny różni się u pacjentów z zawałem STEMI i NSTEMI?

Is neopterin level different in patients with STEMI and NSTEMI?

Katarzyna Korzeniowska, Artur Cieślewicz, Ewa Kaźmierczak, Ewa Chmara, Jerzy Jankowski, Jadwiga Kowal, Anna Jabłecka

Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Choroby układu sercowo-naczyniowego to obecnie najczęstsza przyczyna zgonów w krajach uprzemysłowionych. Jedną z najczęściej diagnozowanych jednostek chorobowych jest choroba wieńcowa, obejmująca między innymi ostre zespoły wieńcowe, w skład których wchodzi zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) oraz dusznica bolesna (UA). Przyczyną OZW jest pęknięcie niestabilnej blaszki miażdżycowej w tętnicy wieńcowej, z następczym wykrzepianiem krwi w tym miejscu i całkowitym (STEMI) lub częściowym (NSTEMI/UA) zamknięciem światła tętnicy. Patomechanizm procesu miażdżycowego obejmuje reakcję zapalną, której jednym z oznaczanych markerów może być neopteryna. **Cel pracy.** Celem pracy była próba odpowiedzi na pytanie czy istnieją różnice w stężeniu neopteryny u chorych z zawałem serca typu STEMI oraz NSTEMI. **Materiał i metody.** Do badania włączono 150 pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem zawału serca oraz 31 osób zdrowych. Pacjentów podzielono na grupy z zawałem STEMI i NSTEMI. Stężenie neopteryny oznaczano w surowicy krwi obwodowej przy użyciu testów immunoenzymatycznych (ELISA). Analizę statystyczną wykonano przy użyciu oprogramowania StatSoft STATISTICA 12.0. **Wyniki.** Stężenie neopteryny było istotnie wyższe zarówno u pacjentów z zawałem serca STEMI ($8,18 \pm 5,10 \mu\text{mol/L}$) ($p = 0,0007$), jak i NSTEMI ($8,83 \pm 7,20 \mu\text{mol/L}$) ($p < 0,0001$) w porównaniu z grupą kontrolną – $5,06 \pm 1,60 \mu\text{mol/L}$. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zakresie stężenia neopteryny pomiędzy grupami STEMI i NSTEMI. **Wnioski.** U chorych z zawałem mięśnia sercowego stwierdza się istotne podwyższenie stężenia neopteryny; nie pozwala ono jednak różnicować pacjentów z zawałem STEMI/NSTEMI. (*Farm Współ 2017; 10: 11-16*)

Słowa kluczowe: neopteryna, zawał serca, STEMI, NSTEMI

Summary

Background. Cardiovascular diseases are currently the most common cause of death in industrialized countries. One of the most frequently diagnosed cardiovascular disease is coronary artery disease, which includes acute coronary syndromes (ACS) such as ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI), Non ST Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) and Unstable Angina (UA). The cause of ACS is the rupture of unstable atherosclerotic plaque in a coronary artery, with subsequent blood clotting and total (STEMI) or partial (NSTEMI/UA) closing of artery. Pathomechanism of atherosclerosis involves an inflammatory reaction, one of the markers of which can be neopterin. **Aim of the study.** The aim of the study was to evaluate if there are any differences in neopterin level in patients with STEMI and NSTEMI. **Material and methods.** The study included 150 patients with confirmed diagnosis of myocardial infarction and 31 healthy subjects. The patients were divided into STEMI and NSTEMI groups. The concentration of neopterin in serum was assessed using immunoassay (ELISA). Statistical analysis was carried out using StatSoft Statistica 12.0. **Results.** Neopterin concentration was significantly higher in patients with STEMI ($8.18 \pm 5.10 \mu\text{mol/L}$) ($p = 0.0007$) and NSTEMI ($8.83 \pm 7.20 \mu\text{mol/L}$) ($p < 0.0001$) compared to the

control group ($5.06 \pm 1.60 \mu\text{mol/L}$). There was no statistically significant difference in neopterin level between STEMI and NSTEMI groups. **Conclusions.** Significantly higher neopterin concentration was observed in patients with myocardial infarction compared to the healthy people; however, it cannot differentiate patients with STEMI / NSTEMI. (*Farm Współ 2017; 10: 11-16*)

Keywords: neopterin, myocardial infarction, STEMI, NSTEMI

Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego są obecnie najczęstszą przyczyną zgonów w krajach uprzemysłowionych a szacuje się, że do 2020 roku będą również w krajach rozwijających się. Jedną z najczęściej diagnozowanych jest choroba wieńcowa (CAD – coronary artery disease) cechująca się nadal wysoką śmiertelnością i chorobowością. Klinicznie CAD obejmuje bezobjawowe niedokrwienie mięśnia sercowego, stabilną dławicę piersiową, niestabilną dławicę piersiową, zawał serca, niewydolność serca i nagły zgon sercowy [1,2].

W aktualnej terminologii klinicznej wyróżnia się także „ostre zespoły wieńcowe” (OZW), w skład których wchodzi:

- zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI),
- zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI),
- niestabilna dusznica bolesna (UA).

Do wystąpienia OZW prowadzi pęknięcie niestabilnej blaszki miażdżycowej w tętnicy wieńcowej, z następczym wykrzepianiem krwi w tym miejscu i całkowitym (STEMI) lub częściowym (NSTEMI/UA) zamknięciem światła tętnicy. Wśród czynników doprowadzających do erozji i/lub pęknięcia blaszki miażdżycowej znaczącą rolę odgrywają reakcje zapalne [2,3].

Mała dostępność wysoko specjalistycznych metod diagnostycznych pozwalających na ocenę niestabilności blaszki miażdżycowej uniemożliwia precyzyjną ocenę zagrożenia wystąpienia OZW. Dlatego od wielu lat poszukuje się markerów biochemicznych niestabilności blaszki miażdżycowej, które ułatwiłyby podjęcie interwencji terapeutycznej w tej grupie pacjentów. Marker taki powinien mieć znaczenie nie tylko diagnostyczne, ale i prognostyczne. Jak wiadomo, patomechanizm procesu miażdżycowego obejmuje także reakcję zapalną, a jednym z dostępnych markerów biochemicznych może być wyizolowana po raz pierwszy w 1967 r. produkowana przez makrofagi neopteryna.

Ocena jej stężenia oznaczanego w różnych materiałach biologicznych, np. w surowicy krwi, moczu czy innych płynach biologicznych pozwala na ocenę aktywności immunologicznej organizmu, której zaburzenia współuczestniczą w patomechanizmie wielu chorób, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego [4-6].

Cel pracy

Celem pracy była próba odpowiedzi na pytanie czy istnieją różnice stężenia neopteryny u chorych z zawałem serca typu STEMI oraz NSTEMI.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono u 150 pacjentów z rozpoznaniem zawału serca, hospitalizowanych w I Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu oraz u 31 zdrowych osób. Zawał serca diagnozowany był na podstawie zapisu elektrokardiograficznego (EKG), stężenia troponiny I w surowicy krwi oraz badania koronarograficznego. Zależnie od wartości wskaźnika martwicy mięśnia sercowego (troponiny) i zmian odcinka ST w badaniu EKG, wykonanym podczas przyjęcia, pacjentów podzielono na dwie grupy: z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) oraz bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*). Z badania wykluczono pacjentów ze współistniejącymi chorobami, których obecność mogłaby wpłynąć na stężenie oznaczanej neopteryny – np. pacjentów z chorobą nowotworową, zakażeniami bakteryjnymi, wirusowymi i grzybiczymi, chorobami tkanki łącznej, ciężką niewydolnością nerek, ciężką niewydolnością wątroby, a także kobiety w okresie ciąży i karmienia piersią. Wszyscy pacjenci byli leczeni farmakologicznie i inwazyjnie zgodnie z obowiązującymi standardami.

Stężenie neopteryny oznaczano w surowicy krwi obwodowej metodą ELISA przy zastosowaniu testów immunoenzymatycznych firmy DRG International, Inc. USA. Do oznaczeń poziomu neopteryny pobierano krew na skrzep i po odwirowaniu przechowywano

w temp. -80°C do momentu wykonania analizy. Zakres wartości stężenia neopteryny dla osób zdrowych określono w grupie kontrolnej 31 zdrowych ochotników, u których wykluczono ostry zespół wieńcowy, chorobę niedokrwienną serca w wywiadzie i aktualnie występujący stan zapalny.

Statystyczną analizę wyników przeprowadzono przy zastosowaniu programu komputerowego STATISTICA 12.0 firmy StatSoft. Średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe otrzymanych wyników wykonano procedurą statystyki opisowej. Zgodność rozkładu tych zmiennych z teoretycznym rozkładem normalnym oceniano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Ocenę istotności statystycznej różnic wartości średnich przeprowadzono przy pomocy testu Manna-Whitneya. Wszystkie hipotezy weryfikowano na poziomie istotności $\alpha = 0,05$. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Etycznej.

Wyniki

Oznaczenie stężenia neopteryny w surowicy wykonano u 150 pacjentów z rozpoznanym zawałem serca (STEMI $n = 100$, NSTEMI = 50) oraz 31 zdrowych ochotników.

Charakterystykę demograficzną grupy kontrolnej oraz badanych chorych przedstawiono w tabeli I.

Stężenia leukocytów, CRP oraz troponiny I w analizowanej grupie chorych przedstawiono w tabeli II.

W zakresie wymienionych parametrów biochemicznych nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy STEMI i NSTEMI.

Stężenie neopteryny było istotnie wyższe u pacjentów z zawałem serca STEMI ($8,18 \pm 5,10 \mu\text{mol/L}$) ($p = 0,0007$) oraz NSTEMI ($8,83 \pm 7,20 \mu\text{mol/L}$) ($p < 0,0001$) w porównaniu z grupą kontrolną – $5,06 \pm 1,60 \mu\text{mol/L}$.

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zakresie stężenia neopteryny pomiędzy grupami STEMI i NSTEMI. Wszystkie zależności przedstawiono na rycinie 1.

Tabela I. Charakterystyka demograficzna grupy kontrolnej oraz badanych chorych

Table I. Demographic characteristic of control and patients groups

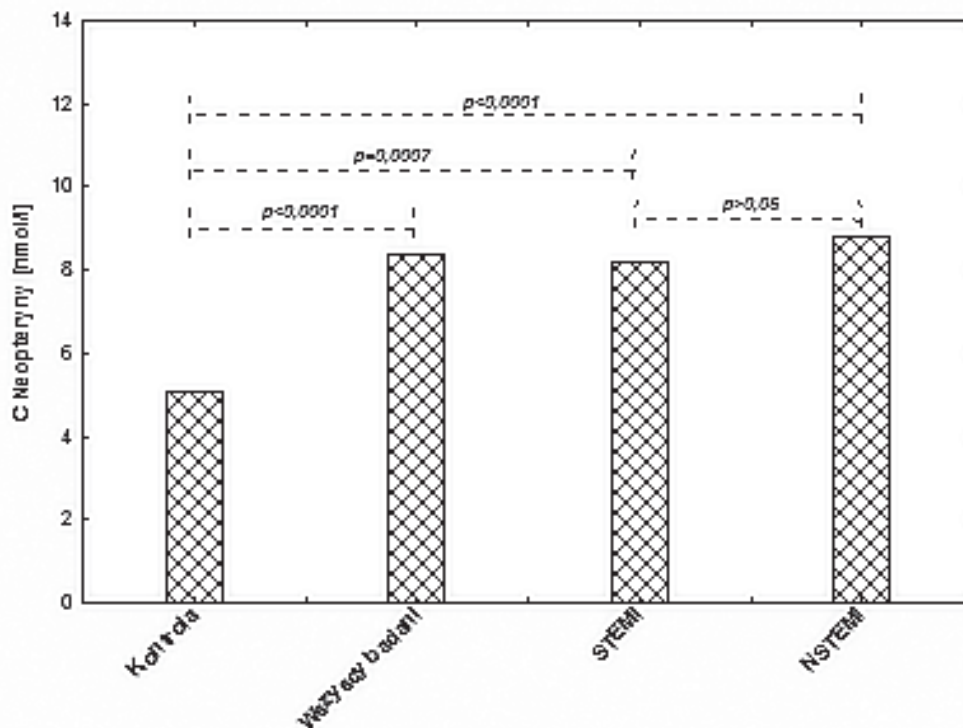
Parametr demograficzny	Grupa kontrolna $n = 31$	Grupa chorych		
		Wszyscy pacjenci $n = 150$	STEMI $n = 100$	NSTEMI $n = 50$
Wiek (lata)	46 ± 12	59 ± 9	58 ± 9	60 ± 8
Płeć (M/K)	17/14	118/32	79/21	39/11
BMI (kg/m^2)	$25,68 \pm 1,50$	$28,59 \pm 5,21$	$28,58 \pm 5,35$	$28,31 \pm 3,77$

STEMI – zawał serca z uniesieniem odcinka ST, NSTEMI – zawał serca bez uniesienia odcinka ST, BMI – indeks masy ciała

Tabela II. Wyniki badań biochemicznych

Table II. Biochemical parameters of the patients

Parametr biochemiczny	Wszyscy pacjenci $n = 150$	STEMI $n = 100$	NSTEMI $n = 50$	Różnica pomiędzy STEMI / NSTEMI
Leukocyty [$\times 10^9/\text{l}$]	$10,83 \pm 3,61$ (3,62-25,90)	$11,06 \pm 3,76$ (4,26-25,90)	$10,37 \pm 3,28$ (3,62-21,70)	NS
CRP [mg/L]	$21,24 \pm 25,73$ (1,10-120,50)	$20,20 \pm 24,14$ (1,10-112,00)	$23,27 \pm 28,79$ (3,00-120,50)	NS
Troponina [ng/mL]	$14,65 \pm 34,76$ (0,01-250,48)	$19,32 \pm 41,54$ (0,01-250,48)	$5,33 \pm 7,34$ (0,01-36,42)	NS
Neopteryna [nmol/L]	$8,40 \pm 5,86$ (3,95-49,18)	$8,18 \pm 5,10$ (4,14-42,27)	$8,83 \pm 7,20$ (3,95-49,18)	NS



Rycina 1. Porównanie stężenia neopteryny w grupie kontrolnej, u wszystkich pacjentów oraz u pacjentów z zawałem STEMI i NSTEMI

Figure 1. The comparison of neopterin concentration in controls, all patients and patients with STEMI and NSTEMI

Dyskusja

W patofizjologii ostrych zespołów wieńcowych (np. nagły zgon sercowy, zawał serca, udar niedokrwienno mózgu) istotną rolę odgrywają wzajemne zależności pomiędzy śródbłonkiem naczyniowym, komórkami zapalnymi i prozakrzepową aktywnością krwi. Najczęściej przyczyną ostrych zespołów wieńcowych jest miażdżycowe zwężenie tętnicy wieńcowej [7].

Aktualne badania potwierdzają udział procesu immunologiczno-zapalnego nie tylko w rozwoju miażdżycy tętnic, ale również w powstawaniu niestabilnych blaszek miażdżycowych [8,9].

Jednym z markerów aktywacji makrofagów jest neopteryna, której wytwarzanie przez monocyty/makrofagi stymulowane jest przez interferon- γ (IFN- γ). Również cytokiny wpływają na wydzielanie neopteryny: TNF zwiększa jej wydzielanie, natomiast IL-4, IL-10, IL-12 wyraźnie je zmniejszają. Ponieważ podstawowy mechanizm działania neopteryny to modulacja stresu oksydacyjnego jej stężenie może

być oznaczane w wielu chorobach, w tym chorobach układu sercowo-naczyniowego [10,11].

W prezentowanym badaniu stężenie neopteryny u chorych ze świeżo zdiagnozowanym zawałem serca było istotnie wyższe w porównaniu do grupy osób zdrowych.

Ponieważ czynnikiem wpływającym na wydzielanie neopteryny jest wiek badanych, do grupy kontrolnej kwalifikowano jedynie osoby w przedziale wiekowym zbliżonym do chorych [12-14].

Porównanie wartości stężeń neopteryny, CRP, troponiny oraz stężenia leukocytów nie wykazały istotnych różnic między analizowanymi grupami pacjentów z zawałem STEMI i NSTEMI.

Od wielu lat prowadzi się badania, których celem jest ocena wartości prognostycznej neopteryny u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, zawałem serca bez uniesienia odcinka ST oraz w niestabilnej chorobie niedokrwiennej serca. W badaniu PROVE IT – TIMI 22, przeprowadzonym w grupie

blisko 4000 chorych z OZW wykazano podwyższone stężenie neopteryny korelujące z długoterminowym ryzykiem śmierci lub prawdopodobieństwem powtórnego OZW [15]. Podobne wyniki uzyskali Barbarash i wsp.: wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy podwyższonym stężeniem neopteryny i IL-12 u pacjentów z zawałem STEMI a wystąpieniem niekorzystnych zdarzeń, takich jak zawał serca, nasilenie choroby wieńcowej, udar, oraz dekompensacja przewlekłej niewydolności serca w okresie rocznej obserwacji [16]. W pracy Firoz i wsp. również wykazano znacząco podwyższone stężenie neopteryny w grupie 200 pacjentów z chorobą wieńcową [17].

Rekomendowanym jak dotąd biomarkerem zapalenia pozwalającym przewidywać ryzyko sercowo-naczyniowe jest wysokiej czułości białko C-reaktywne (CRP) [18]. Miejsce neopteryny jako markera diagnostycznego i prognostycznego nie zostało w pełni określone. Dlatego ważne są prace podejmujące ten temat, których rezultaty mogą poprawić stratyfikację ryzyka u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi. Ponadto marker taki może zwiększyć wykrywalność

OZW, szczególnie u pacjentów z bólem sugerującym OZW, bez wyraźnych objawów klinicznych lub zmian w elektrokardiogramie.

Wnioski

1. U chorych z zawałem mięśnia sercowego stwierdza się istotne podwyższenie stężenia neopteryny.
2. Stężenie neopteryny, leukocytów, CRP i troponiny nie różnicuje pacjentów STEMI vs. NSTEMI.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Artur Cieślewicz

Zakład Farmakologii Klinicznej

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego

ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań

☎ (+48 22) 627 39 86

✉ artcies@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Sanchis-Gomar F, Carme Perez-Quilis C, Roman Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016; 4(13):256.
2. www.ptkardio.pl/wytyczne
3. Roffi M, Carlo Patrono C, Jean-Philippe Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315.
4. Bartold M, Matowicka-Karna J. Neopteryna jako marker stanów zapalnych. *Diagn Lab.* 2015;51(2):153-6.
5. Wietlicka I, Korzeniowska K, Jablecka A. Neopteryna. *Farm Wsp.* 2008;1:241-7.
6. Tousoulis D, Kampoli AM, Stefanadi E, et al. New biochemical markers in acute coronary syndromes. *Curr Med Chem.* 2008;15(13):1288-96.
7. Munnur RK, Cameron JD, Ko BS, et al. Cardiac CT: atherosclerosis to acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014;4(6):430-48.
8. Takata K, Imaizumi S, Zhang B, et al. Stabilization of high-risk plaques. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016;6(4):304-21.
9. Thompson PL, Nidorf SM, Eikelboom J. Targeting the unstable plaque in acute coronary syndromes. *Clin Ther.* 2013;35(8):1099-107.
10. Mangge H, Becker K, Fuchs D, et al. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World J Cardiol.* 2014;6:462-77.
11. Wenzel P, Kossmann S, Münzel T, et al. Redox regulation of cardiovascular inflammation – Immunomodulatory function of mitochondrial and Nox-derived reactive oxygen and nitrogen species. *Free Radic Biol Med.* 2017. pii: S0891-5849(17)30036-9. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.027.
12. Spencer ME, Jain A, Matteini A, et al. Serum levels of the immune activation marker neopterin change with age and gender and are modified by race, BMI, and percentage of body fat. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65(8):858-65.
13. Bartold M, Matowicka-Karna J. Neopteryna jako marker stanów zapalnych. *Diagn Lab.* 2015;51(2):153-6.
14. <http://www.neopterin.net/neopterin>

15. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005;352(1): 20-8.
16. Barbarash OL, Zykov MV, Kashtalov VV, et al. Prognostic value of various markers of inflammation in ST-elevation myocardial infarction. *Kardiologiiia.* 2011;51(3):24-30.
17. Firoz CK, Jabir NR, Kamal MA. Neopterin: An immune biomarker of coronary artery disease and its association with other CAD markers. *IUBMB Life.* 2015;67(6):453-9.
18. Loprinzi PD, Crush E, Joyner C. Cardiovascular disease biomarkers on cognitive function in older adults: Joint effects of cardiovascular disease biomarkers and cognitive function on mortality risk. *Prev Med.* 2017;94:27-30.