

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 08.06.2023 • Zaakceptowano/Accepted: 24.08.2023

© Akademia Medycyny

Markery przyszłości w kardiologii i ich znaczenie kliniczne***Markers of the future in cardiology and their clinical significance*****Marzena Olejarz¹, Anna Olejarz²**¹ Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach² Szpital Wielospecjalistyczny w Jaworznie**Streszczenie**

Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną śmierci na całym świecie. Zaobserwowano niepokojące występowanie wzrastającej chorobowości u ludzi. Problemem we współczesnej kardiologii jest fakt, iż coraz częściej stan pacjenta, jak i zmiany w badaniach obrazowych, są niejednoznaczne i zmienne. W związku z tym, oprócz znanych i rutynowo wykorzystywanych biomarkerów w kardiologii, trwają nieustannie badania nad nowymi narzędziami diagnostycznymi. Potrzebne są bowiem nowe biomarkery do przewidywania zdarzeń sercowo-naczyniowych i szybszej optymalizacji całego procesu decyzyjnego. Niezwykle ważną jest wnikliwa analiza ich przydatności klinicznej, stąd też za cel niniejszej pracy przyjęto omówienie nowych markerów stosowanych w kardiologii. *Anestezjologia i Ratownictwo 2023; 17: 184-192. doi:10.53139/AIR.20231721*

Słowa kluczowe: biomarkery, choroby sercowo-naczyniowe, czynnik prognostyczny, incydenty sercowo-naczyniowe, kardiologia, stratyfikacja ryzyka

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. There has been a worrying occurrence of increasing morbidity in humans. The problem in modern cardiology is the fact that more and more often the patient's condition, as well as changes in imaging tests, are ambiguous and changeable. Therefore, in addition to known and routinely used biomarkers in cardiology, research on new diagnostic tools is constantly underway. New biomarkers are needed to predict cardiovascular events and optimize the entire decision-making process faster. A thorough analysis of their clinical usefulness is extremely important, therefore the aim of this paper is to discuss new markers used in cardiology. *Anestezjologia i Ratownictwo 2023; 17: 184-192. doi:10.53139/AIR.20231721*

Keywords: biomarkers, cardiovascular diseases, prognostic factor, cardiovascular incident, cardiology, risk stratification

Wstęp

Do czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych należą: wiek, płeć, palenie tytoniu, ciśnienie krwi

i wartość cholesterolu całkowitego. Dokładna analiza tych czynników i ich wpływ na organizm człowieka ma kluczowe znaczenie, by móc zapobiec ich skutkom [1]. Nieocenioną rolę w przewidywaniu ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych ma rozwój i identyfikacja nowych biomarkerów. Służą one bowiem nie tylko

Marzena Olejarz nr ORCID 0009-0003-1379-6829

Anna Olejarz nr ORCID 0009-0003-7824-5008

do diagnozowania i monitorowania chorób układu krążenia, ale także do oceny skuteczności nowych terapii i wyznaczania celi terapeutycznych. W związku z tym, znacząco przyczyniają się to do zmniejszenia śmiertelności wśród pacjentów z chorobami serca [2,3]. Istnieją dobrze znane i rutynowo stosowane w praktyce klinicznej biomarkery, które wykorzystywane są w diagnostyce zawału mięśnia sercowego, takie jak: tropoiny T i I, czy izoenzym kinazy kreatyninowej CKMB. Inne biomarkery, również powszechnie znane, takie jak mózgowy peptyd natriuretyczny (ang. *brain natriuretic peptide* – BNP) oraz jego nieaktywny N-końcowy fragment BNP (ang. *N-terminal BNP*- NT-proBNP) są pomocne przy określaniu dysfunkcji komór po zawale serca, ale także jako czynnik prognostyczny zdarzeń niepożądanych zarówno w stabilnej dławicy piersiowej, jak i ostrym zespole wieńcowym [4,5].

Markery sercowe mogą odzwierciedlać różne patomechanizmy prowadzące do uszkodzenia mięśnia sercowego, takie jak:

- powstanie blaszki miażdżycowej i/ lub jej pęknięcie,
- niedokrwienie,
- martwicę,
- procesy związane z dysfunkcją mięśnia sercowego [6,7].

Jednak w ostatnich latach coraz częściej poszukuje się nowych biomarkerów, wykorzystywanych do diagnostyki w innych kontekstach klinicznych (jak np. choroby nerek), ale mających podobną patofizjologię do chorób serca — rozwój stanu zapalnego, czy procesu włóknienia [4,8].

Mieloperoksydaza

Jedynym z nowo poznanych biomarkerów jest mieloperoksydaza (ang. *myeloperoxidase*, MPO). Jest to enzym wydzielany do płynu zewnątrzkomórkowego przez polimorfojądrowe neutrofile i azurofilowe ziarnistości makrofagów w czasie stanu zapalnego. Jest określany jako marker ryzyka i narzędzie diagnostyczne w ostrym zespole wieńcowym, a także przy określaniu pochodzenia bólu w klatce piersiowej, gdyż, bierze on udział w rozwoju stanu zapalnego i stresie oksydacyjnym [9]. Ponadto mieloperoksydaza uważana jest za krążący marker chorób pokrewnych, takich jak choroba wieńcowa, przewlekła niewydolność serca, niestabilna choroba wieńcowa i ostry zawał mięśnia sercowego [10,11]. Stwierdzono, że stężenie

MPO w osoczu jest wyższe w zawale mięśnia sercowego (55 ng/mL) w porównaniu z grupą kontrolną (39 mg/mL). Przyjmuje się, że wartość MPO określa:

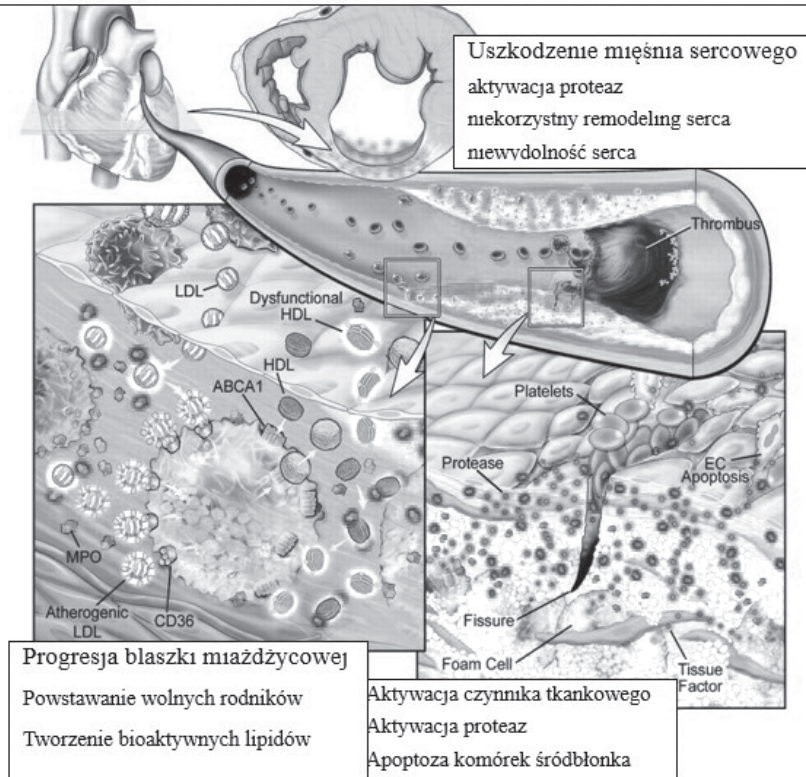
- < 420 pmol/L niskie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych
- 420-479 pmol/L umiarkowane ryzyko chorób sercowo-naczyniowych
- > 480 pmol/L wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [10,12].

Omawiany enzym prawdopodobnie ma też wpływ na sztywność i właściwości biofizyczne krwinek czerwonych, co zaobserwowano u pacjentów ze złożoną chorobą niedokrwienną serca. Określono, że wpływa na płynność błony komórkowej, potencjał transbłonowy, wielkość komórki, wrażliwość na hemolizę i zmiany kształtu komórki. Możliwe, że podwyższone ogólnoustrojowe poziomy MPO odzwierciedlają jej akumulację w przestrzeni podśródbłonkowej, z powodu obecności makrofagów zawierających MPO, co prowadzi do erozji blaszki miażdżycowej i późniejszego rozwoju choroby wieńcowej [10,13]. Omawiany biomarker ma też działanie aterogenne. Frakcja LDL cholesterolu w osoczu wchodzi w interakcję z krążącym MPO, którego stężenie jest podwyższone u pacjentów z miażdżycą. Dochodzi wówczas do akumulacji cholesterolu i jego estrów oraz produkcji bogatych w lipidy komórek piankowatych [14]. Jednakże dostępnych dotychczas badań jest stosunkowo niewiele, by dokładnie zdefiniować rolę MPO jako markera chorób sercowo-naczyniowych. Ponadto zwiększone stężenie MPO w osoczu prawdopodobnie nie jest specyficzne dla chorób serca, ale może pojawiać się podczas każdej infekcji czy zapalenia, co ma związek z aktywacją neutrofilów i makrofagów [15]. W związku z tym zaleca się ostrożną interpretację wyników MPO w połączeniu z wywiadem klinicznym, zapisem EKG, jak również innymi markerami [16].

Różnicujący czynnik wzrostu 15

Różnicujący czynnik wzrostu 15 (ang. *growth differentiation factor 15*, GDF-15) należy do rodziny transformujących czynników wzrostu β (TGF- β). Omawiane cytokiny są wytwarzane głównie przez łożysko, ale także przez prostatę, nerki i jelito grube. Biorą udział w apoptozie komórek i przebudowie tkanek [9,18]. Podwyższona wartość stężenia GDF-15 wskazuje na możliwe wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Ekspresja omawianego markera

Rola MPO w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych



Rycina 1. Schemat ilustrujący rolę MPO w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych wg Nicholls i Hazen w modyfikacji własnej [17]

Figure 1. Diagram illustrating the effects of MPO in the development of cardiovascular diseases according to Nicholls and Hazen in own modification [17]

w kardiomiocytach jest indukowana w odpowiedzi na stres oksydacyjny, niedokrwienie tkanki, oraz w niewydolności serca [18]. Poziom wartości GDF-15 może być mierzony zarówno w surowicy jak i osoczu. Ma on dużą wartość prognostyczną w ocenie progresji choroby oraz śmiertelności u pacjentów z takimi chorobami jak: ostry zespół wieńcowy, dławica piersiowa, czy niewydolność serca [2]. Podwyższone stężenie GDF-15 u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową jest niezależnie związane z takimi czynnikami jak: wiek, cukrzyca, palenie tytoniu, a także wartości stężenia hs-CRP, peptydów natriuretycznych czy też dysfunkcji nerek [19]. Wykazano, że podwyższone stężenie GDF-15 ma istotny związek ze zmianami w śródbłonna w naczyniach oporowych, obecnością blaszki miażdżycowej w tętnicach szyjnych, przerostem lewej komory serca, a także klinicznymi objawami choroby wieńcowej i nie-

wydolności serca. Należy jednak pamiętać, że GDF-15 nie jest swoisty dla kardiomiocytów. Jego podwyższone wartości obserwujemy również w zatorowości płucnej i idiopatycznym nadciśnieniu płucnym [20]. Różnicujący czynnik wzrostu 15, tak jak wspomniano już wcześniej, jest dobrym wskaźnikiem rokowniczym i ze względu na wartość stężenia GDF-15 można wyróżnić trzy grupy ryzyka sercowo-naczyniowego:

- Niskie ryzyko – stężenie poniżej 1200 ng/l (górna granica wartości referencyjnej)
- Umiarkowane ryzyko- stężenie 1200-1800 ng/l
- Wysokie ryzyko – stężenie powyżej 1800 ng/l [21].

Rozpuszczalny ligand CD40

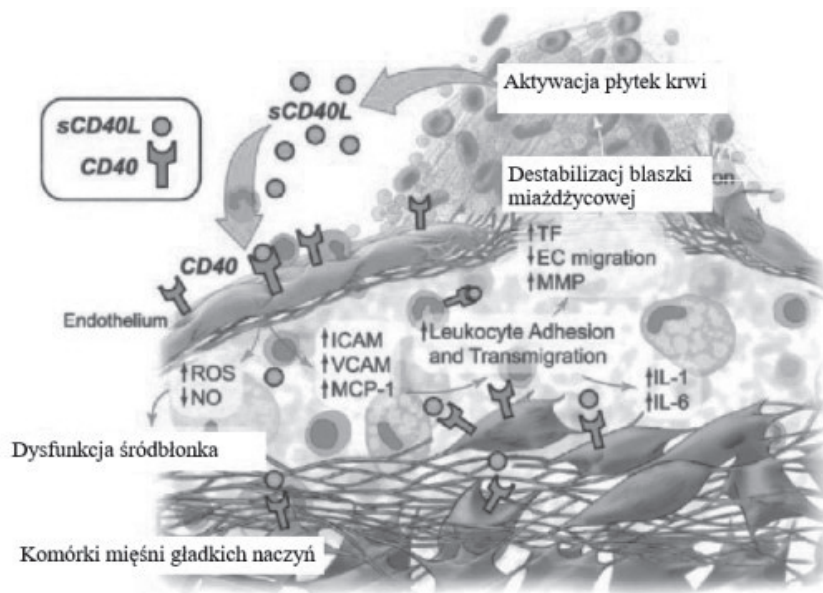
Kolejnym omawianym markerem przyszłości jest rozpuszczalny ligand CD40 (ang. *soluble CD40*

ligand, sCD40L). Jest rozpuszczalnym fragmentem przezbłonowej glikoproteiny określanej ligandem CD40 [16]. W przeciwieństwie do cząsteczki CD40 – ligand CD40 (*ang. CD40 ligand*, CD40L) – znajduje się na powierzchni tylko pobudzonych płytek krwi. sCD40L jest uwalniany do krwioobiegu w odpowiedzi na aktywację płytek krwi. Następnie dochodzi do jego połączenia z receptorami cząsteczek CD40 zlokalizowanymi głównie na powierzchni limfocytów B, ale także monocytów, makrofagów, komórek śródbłonna i komórek mięśni gładkich w miejscu utworzenia blaszki miażdżycowej [22]. Prowadzi to do uwalniania cytokin prozapalnych, metaloproteinaz, a w konsekwencji przyspiesza aterogenezę i destabilizuje blaszkę miażdżycową [23]. Podwyższony poziom sCD40L nasila stan zapalny i wykazuje działanie prozakrzepowe. Pozwala przewidzieć przyszłe zdarzenia sercowo-naczyniowe u zdrowych kobiet, a także jest czynnikiem prognostycznym u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym [22,24]. Wykazano, że sCD40L bierze udział w destabilizacji blaszki miażdżycowej i tworzeniu skrzepliny podczas ostrej fazy zawału mięśnia sercowego. Ustalono, iż podwyższony poziom sCD40L po wystąpieniu ostrego zespołu wieńcowego jest powiązany z większym ryzykiem zgonu pacjenta, ponownego zawału serca, czy też rozwoju niewydolno-

ści serca. Niezbędne są jednak dalsze badania i analizy w celu ustalenia wartości sCD40L jako markera chorób sercowo-naczyniowych [22,24,25]. Heeschen C i wsp. przeprowadzili test z udziałem pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową i zawałem serca bez uniesienia odcinka ST, w którym badali wartość predykcyjną sCD40L i efekt terapeutyczny leczenia antagonistą receptora płytkowego GPIIb/IIIa, abciximabem, ze standardowym schematem postępowania. Poziom sCD40L były podwyższone u 221 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (>5,0 µg/l). Wśród pacjentów otrzymujących placebo podwyższony poziom omawianego ligandu wskazywał na znacznie zwiększone ryzyko zgonu lub zawału serca niezakończonych zgonem w obserwacji 6-miesięcznej, w porównaniu z pacjentami z niskim poziomem ligandu (<5,0 µg/l) [16].

Ciążowe białko osocza A

Kolejnym markerem wartym opisanie jest ciążowe białko osocza A (*ang. pregnancy-associated plasma protein A*, PAPP-A). Jest to metaloproteinaza wiążąca cynk, związana z błoną komórkową, która reguluje lokalną dostępność insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*ang. insulin-like growth factor 1*, IGF-1). Jest syntetyzowana przez łożysko, a jej aktywność wzrasta



Rycina 2. Udział CD40/CD40L w patomechanizmie miażdżycy wg Kurniawana w modyfikacji własnej [26]

Figure 2. The participation of CD40/CD40L in the pathomechanism of atherosclerosis according to Kurniawan in own modification [26]

w trakcie ciąży [16,22]. Przypisuje się jej jednak nową rolę - jako biomarker prognostyczny w ostrych zespołach wieńcowych, gdzie podwyższony poziom wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu [27]. Jednak związek ten może być zakłócony podczas leczenia heparyną. Dochodzi wówczas do zwiększonego uwalniania omawianego białka przyczepionego do błon komórkowych, powodując podwyższone poziomy PAPP-A in vivo [27,28]. Ponadto podwyższone poziomy PAPP-A oceniają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów, u których poziom troponin jest niski, a u których podejrzewa się ostry zespół wieńcowy. Prawdopodobnie białko to wytwarzane jest wówczas przez komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych i ulega ekspresji w niestabilnych blaszkach miażdżycowych. U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego schemat uwalniania PAPP-A jest bardzo zmienny, a znaczący wzrost stężenia PAPP-A może pojawić się dopiero po 30 godzinach od wystąpienia bólu w klatce piersiowej [27-29]. Do wzrostu omawianego biomarkera dochodzi także u pacjentów z zawałem serca i niestabilną dławicą piersiową, co jest wynikiem jego uwolnienia do przestrzeni pozakomórkowej z pękniętych blaszek miażdżycowych [16]. Ustalono, że próg PAPP-A wynoszący 10 mIU/l dokładnie identyfikuje pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi [30].

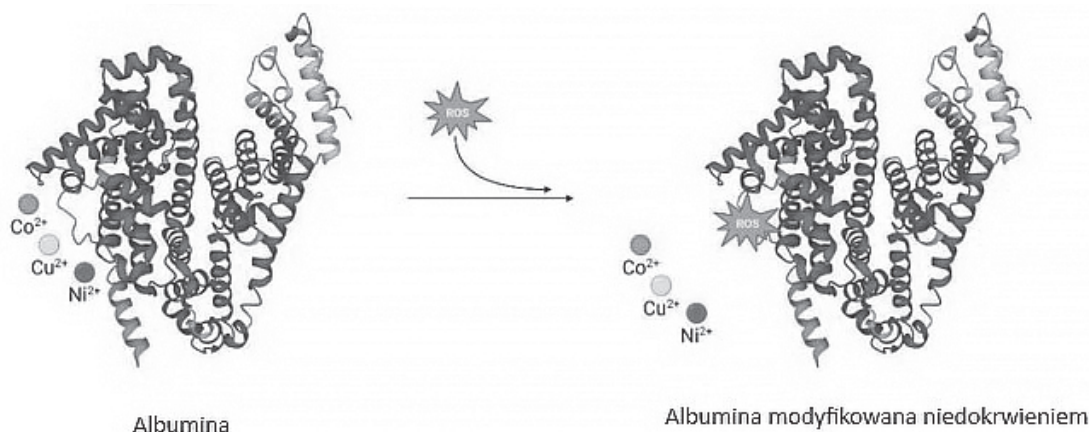
Albumina modyfikowana niedokrwieniem

Albumina modyfikowana niedokrwieniem (ang. *ischemia modified albumin*, IMA) jest to albu-

mina zmodyfikowana na N-końcowym fragmencie w wyniku działania wolnych rodników lub w przewlekłych chorobach związanych ze zwiększonym stresem oksydacyjnym. IMA powstaje bezpośrednio po niedokrwieniu mięśnia sercowego [16,22]. Rozpoznanie IMA opiera się na zmniejszonym powinowactwie wiązania kobaltu z albuminą, co przypisuje się głównie niezdolności kobaltu do wiązania się na zmodyfikowanym N-końcu albuminy. Jako punkt odcięcia dla określenia niedokrwienia mięśnia sercowego przyjęto wartość 85 U/ml. Chociaż uważa się, że test ten służy jako potencjalnie silny marker do odróżnienia ostrego zespołu wieńcowego od bólu w klatce piersiowej pochodzenia innego niż niedokrwienno, jego przydatność została w ostatnich latach poddana wątpliwości [31].

Galektyna-3

Kolejnym obiecującym wskaźnikiem jest galektyna-3 (ang. *galectin-3*, Gal-3), która jest białkiem należącym do rodziny białek wiążących lektyny. Jest zlokalizowana głównie w cytoplazmie, ale do jej ekspresji może dochodzić także w makrofagach, neutrofilach, fibroblastach i komórkach nowotworowych. Gal-3 bierze udział w wielu procesach biologicznych jak: wzrost komórek, apoptoza, angiogeneza, różnicowanie komórek, a także w procesach zwłóknienia i zapalenia. Omawiane białko może być stosowane jako biomarker diagnostyczny i prognostyczny dla większości chorób sercowo-naczyniowych. Gal-3 w kardiomiocytach zdrowej osoby jest praktycznie niewykrywalne. Natomiast w przypadku osób z cho-



Rycina 3. Schemat przedstawiający IMA [32]

Figure 3. Diagram showing IMA [32]

robami sercowo-naczyniowymi stężenie tego parametru rośnie, a przyrost jest proporcjonalny do stopnia nasilenia choroby. Wykazano istotnie wyższe stężenie Gal-3 u pacjentów z chorobą wieńcową. Udział Gal-3 w rozwoju niewydolności serca jest spowodowany działaniem dwóch patomechanizmów:

- nasilonego procesu włóknienia – w wyniku zwiększonej produkcji i odkładania się kolagenu typu I,
- rozwoju stanu zapalnego – a co za tym idzie niekorzystnego remodelingu serca

Jako punkt odcięcia omawianego wskaźnika przyjęto stężenie > 17,8 ng/ml lub zmianę wartości stężenia w porównaniu z wartością początkową o 15%. Pacjenci ze stężeniem Gal-3 > 17,8 ng/ml lub znaczącym wzrostem stężenia wskaźnika w porównaniu z wartością początkową charakteryzowali się większym ryzykiem powtórnych hospitalizacji oraz śmiertelności z powodu niewydolności serca [18,33].

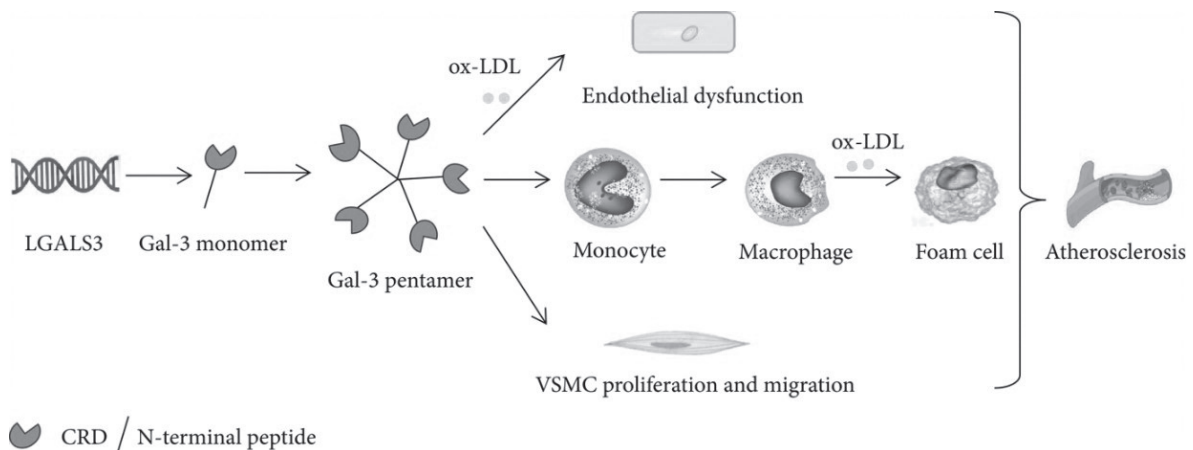
Białko ST-2

Kolejnym opisywanym markerem jest białko ST-2 (ang. *Toll/interleukin-1 receptor*, TIR), które przynależy do nadrodziny receptorów Toll wiążących interleukinę 1. Wyróżnia się dwie izoformy ST-2: przebiebną (ang. *ST-2 ligand*, ST-2L,) oraz rozpuszczalną (ang. *soluble ST-2*, sST-2). Pierwsza opisywana forma znajduje się przede wszystkim na komórkach zapalnych, ale także w kardiomiocytach i śródbłonku [35]. W wyniku kontaktu ST-2L z interleukiną 33 (IL-33) tworzy się parakryny system IL-33/ST-2L, który zapobiega procesom włóknienia i remodelingu serca.

Jednak rozpuszczalna forma omawianego markera, sST-2 uniemożliwia wiązanie IL-33 z białkiem ST-2. Zwiększone uwalnianie formy sST-2 jest spowodowane przez stymulowane do wzrostu fibroblasty oraz przez cytokiny o charakterze prozapalnym. W konsekwencji tego zdarzenia dochodzi do niekorzystnej przebudowy serca, upośledzenia jego funkcji oraz rozwoju niewydolności serca. Sugeruje się również, że białko ST-2 może być cennym markerem przy oszacowywaniu ryzyka zgonu oraz progresji niewydolności serca, a także miażdżycy. Wartość poziomu odcięcia omawianego markera wskazująca na niewydolność serca wynosi 35 ng/ml [18,33,35].

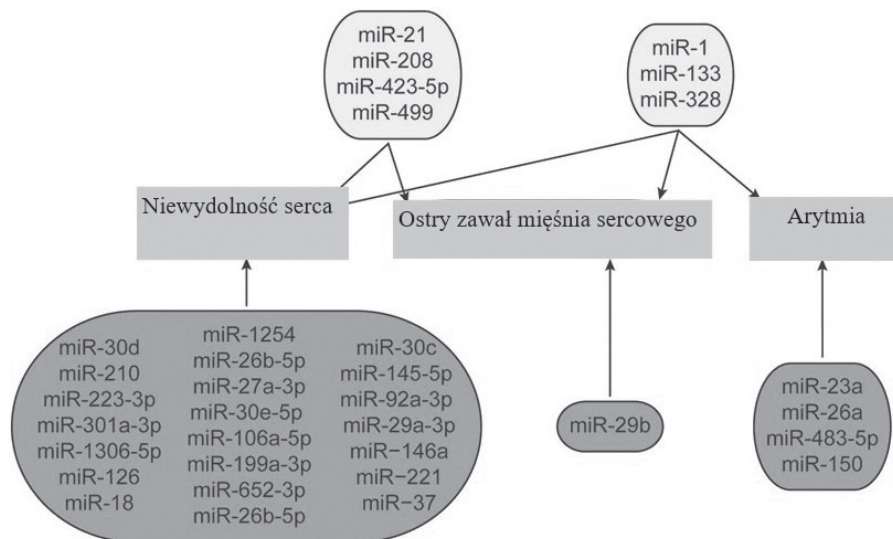
MikroRNA

Na uwagę zasługuje również omówienie MikroRNA (ang. *MicroRNAs*, miRNAs). Są to endogenne, jednociociowe niekodujące RNA. Krążące miRNA są wysoce stabilne i uważane za nowe biomarkery rozpoznania i/ lub rokowania chorób sercowo-naczyniowych. MiRNA poprzez interakcje z mRNA wpływają na syntezę białek w organizmie, regulującym przy tym wiele procesów, m.in.: przekazywanie sygnałów, różnicowanie czy apoptozę komórek [18,33]. Wykazano, że miRNA odgrywają rolę w mechanizmach prowadzących do niewydolności serca, takich jak przebudowa, hipertrofia i niedotlenienie. Stężenie omawianego wskaźnika rośnie w odpowiedzi na toczące się w sercu procesy patologiczne. Może być biomarkerem diagnostycznym dla określonych jednostek chorobowych, takich jak: choroba wieńcowa, zawał serca czy niewydolność serca.



Rycina 4. Udział Gal-3 w rozwoju miażdżycy wg Gao [34]

Figure 4. Participation of Gal-3 in the development of atherosclerosis according to Gao [34]



Rycina 5. MiRNAs w chorobach sercowo-naczyniowych wg Zhou w modyfikacji własnej [37]

Figure 5. MiRNA in cardiovascular diseases according to Zhou in own modification [37]

Z uszkodzonych kardiomiocytów uwalnia się wówczas wiele rodzajów miRNA- jak np.: miR133, miR208, miR499. Wciąż istnieje potrzeba dalszych badań nad przydatnością mikroRNA w praktyce klinicznej u pacjentów z chorobami serca [18,33,36].

Podsumowanie

Opisane wskaźniki w niniejszej pracy są ważnymi narzędziami diagnostycznymi dla stratyfikacji ryzyka oraz leczenia z punktu widzenia klinicysty. Przedstawione biomarkery budzą nadzieje dotyczące możliwości ich wykorzystania, gdyż wykazano, iż przyczyniają się do poprawy przewidywania niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, czyli zarówno profilaktyki pierwotnej, jak i wtórnej. Markerami, które mogą w niedalekiej przyszłości pomóc w rozpoznawaniu ostrego zespołu wieńcowego są: mieloperoksydaza, różnicujący czynnik wzrostu 15, rozpuszczalny ligand CD40, czy ciążowe białko osocza. Z kolei w przypadku niewydolności serca pomocne mogą być takie biomarkery jak: mieloperoksydaza, różnicujący czynnik wzrostu 15, rozpuszczalny ligand CD40, galektyna-3, białko ST-2, mikroRNA. Nadzieją dla przyszłości kardiologii może być albumina modyfikowana niedokrwieniem, której przydatność diagnostyczna może pomóc w rozpoznaniu niedokrwienia mięśnia sercowego. Wszystkie omawiane markery wraz z przedstawionym mechanizmem patofizjologii, jak i przydatnością diagnostyczną,

przedstawiono schematycznie w Tabeli 1.

Stosowanie w przyszłości omówionych biomarkerów w rutynowej diagnostyce może przynieść wymierne korzyści dla szpitali, gdyż może pomóc podjąć decyzję o długości hospitalizacji czy określeniu intensyfikacji leczenia. Szczególnie ważną rolę przypisuje się im dla pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Przypuszcza się, że strategia łączenia biomarkerów, o różnych patomechanizmach, jest prawdopodobnie bardziej klinicznie przydatna, niż biomarkerów o tej samej ścieżce działania. Może to zapewnić większą zdolność dyskryminacyjną niż indywidualny biomarker. Jednak walidacja potencjalnych biomarkerów na większą skalę pozostaje jak dotąd wyzwaniem, a ich przydatność kliniczna wśród pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi wciąż wymaga dodatkowych badań.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marzena Olejarz

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

ul. Francuska 20/24, 40-027 Katowice

☎ (+48 32) 259 16 20

✉ marzena.olejarz@interia.pl

Tabela 1. Zestawienie biomarkerów wraz z mechanizmem patofizjologii i przydatnością diagnostyczną [7,8,16,18,22]

Table 1. List of biomarkers with the mechanism of pathophysiology and diagnostic usefulness [7,8,16,18,22]

Marker	Mechanizm patofizjologii	Przydatność diagnostyczna (↑)
Mieloperoksydaza	Rozwój stanu zapalnego, stres oksydacyjny, erozja blaszki miażdżycowej	Ostry zespół wieńcowy, choroba wieńcowa, przewlekła niewydolność serca, niestabilna choroba wieńcowa, ostry zawał mięśnia sercowego
Różnicujący czynnik wzrostu 15	Apoptoza komórek, przebudowa tkanek, stres oksydacyjny, niedokrwienie tkanki	Ostry zespół wieńcowy, dławica piersiowa, niewydolność serca
Rozpuszczalny ligand CD40	Stan zapalny, działanie prozakrzepowe, destabilizacja blaszki miażdżycowej	Ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca
Ciążowe białko osocza A	Erozja blaszki miażdżycowej	Ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa
Albumina modyfikowana niedokrwieniem	Stres oksydacyjny, wolne rodniki	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Galektyna-3	Stan zapalny, włóknienie i niekorzystny remodeling mięśnia sercowego	Niewydolność serca, choroba wieńcowa
Białko ST-2	Stan zapalny, włóknienie i niekorzystny remodeling mięśnia sercowego	Niewydolność serca, miażdżyca
MikroRNA	Apoptoza komórek, przekazywanie sygnałów komórkowych, przebudowa, hipertrofia, niedotlenienie	Choroba wieńcowa, zawał serca, niewydolność serca

Piśmiennictwo/References

- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *G Ital Cardiol.* 2013;14(5):328-92.
- Siemielink MA, Zeller T. Biomarkers of Coronary Artery Disease: The Promise of the Transcriptome. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16:513.
- Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016;4(13):256.
- Miranda MR, Lima LM. Marcadores bioquímicos do infarto agudo do miocárdio. *Rev Med Minas Gerais.* 2014;(24):98-105.
- Freitas IA, Lima NA, Silva GBD Jr, et al. Novel biomarkers in the prognosis of patients with atherosclerotic coronary artery disease. *Rev Port Cardiol.* 2020;39(11):667-72.
- Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation.* 2006;113:2335-62.
- Śpiwak M, Kruk M. Biomarkery w ostrych zespołach wieńcowych. *Postep Kardiol Inter.* 2008;14:183-7.
- Bargiel W, Cierpiszewska K, Maruszczak K, et al. Recognized and Potentially New Biomarkers—Their Role in Diagnosis and Prognosis of Cardiovascular Disease. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(7):701.
- Thupakula S, Shankar S, Nimmala R, et al. Emerging biomarkers for the detection of cardiovascular diseases. *Egypt Heart J.* 2022;74(77):1-17.
- Khan AA, Alsahli MA, Rahman AH. Myeloperoxidase as an Active Disease Biomarker: Recent Biochemical and Pathological Perspectives. *Med. Sci.* 2018;6(33):1-21.
- Klebanoff S.J. Myeloperoxidase: Friend and foe. *J. Leukoc. Biol.* 2005;77:598-625.
- Mocatta TJ, Pilbrow AP, Cameron VA, et al. Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49:1993-2000.
- Karakas M, Koenig W, Zierer A, et al. Thorand. Myeloperoxidase is associated with incident coronary heart disease independently of traditional risk factors: results from the MONICA/KORA Augsburg study. *J Intern Med.* 2012;271(1):43-50.
- Hazell LJ, Stocker R. Oxidation of low-density lipoprotein with hypochlorite causes transformation of the lipoprotein into a high-uptake form for macrophages. *Biochem. J.* 1993;290:165-72.
- Loria V, Dato I, Graziani F, Biasucci LM. Mediators Inflamm. Myeloperoxidase: A New Biomarker of Inflammation in Ischemic Heart

- Disease and Acute Coronary Syndromes. *Mediators Inflamm.* 2008;2008:135625.
16. Wraga M, Figiel Ł, Kasprzak J. Markery niedokrwienia i martwicy mięśnia sercowego – stan obecny i perspektywy na przyszłość. *Kardiologia po Dyplomie* 2010;9(10):55-73.
 17. Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2005;25:1102-11.
 18. Tymińska A, Kapłon-Cieślicka A, Filipiak K. Niewydolność serca – nowe biomarkery na horyzoncie? *Choroby Serca i Naczyń.* 2018;15(4):232-44.
 19. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin.Chem.* 2017;63(1):140-51.
 20. Piechota W. Różnicujący czynnik wzrostu 15 – biomarker o potencjalnym znaczeniu w kardiologii. *Kardiologia po Dyplomie.* 2009;8(12):76-9.
 21. Piechota W, Krześciński P. Czynniki różnicowania wzrostu 15 jako biomarker w niewydolności serca. *Folia Cardiologica.* 2018;13(2):174-80.
 22. Birkner K, Hudzik B, Poloński L. Nowe potencjalne markery w chorobie wieńcowej. *Fol Cardiol Exc.* 2011;6(2):144-51.
 23. Angeli F, Verdecchia P, Savonitto S, et al. Soluble CD40 ligand and outcome in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Chem Lab Med.* 2022;60(1):118-26.
 24. Lim HS, Blann AD, Lip GYH. Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin, interleukin-6, and tissue factor in diabetes mellitus: relationships to cardiovascular disease and risk factor intervention. *Circulation.* 2004;109(21):2524-28.
 25. Pamukcu B, Lip G Y H, Snezhitskiy V, Shantsila E. The CD40-CD40L system in cardiovascular disease. *Ann. Med.* 2011;43(5):331-40.
 26. Kurniawan LB. THE ROLE OF PLATELETS SCD40L TO ATHEROGENESIS (Peran sCD40L Trombosit terhadap Aterogenesis). *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory.* 2016; 22(3):284-8.
 27. Nilsson E, Kastrop J, Sajadieh A, et al. Pregnancy Associated Plasma Protein-A as a Cardiovascular Risk Marker in Patients with Stable Coronary Heart Disease During 10 Years Follow-Up—A CLARICOR Trial Sub-Study. *J Clin Med.* 2020;9(1):265.
 28. Iversen K, Teisner A, Dalager S, et al. Pregnancy associated plasma protein-a (PAPP-A) is not a marker of the vulnerable atherosclerotic plaque. *Clin. Biochem.* 2011;44:312-18.
 29. Lund J, Qin QP, Ilva T, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation.* 2003;21;108(16):1924-26.
 30. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;345:1022-9.
 31. Oran I, Oran B. Ischemia-Modified Albumin as a Marker of Acute Coronary Syndrome: The Case for Revising the Concept of “N-Terminal Modification” to “Fatty Acid Occupation” of Albumin. *Dis Markers.* 2017;2017:5692583.
 32. Resano-Barrio P, Alfaro E, Solano-Perez E, et al. Analysis of the Ischemia-Modified Albumin as a Potential Biomarker for Cardiovascular Damage in Obstructive Sleep Apnea Patients with Acute Coronary Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(10):1-18.
 33. Tymińska A, Filipiak KJ. Nowe markery biologiczne w kardiologii — czy to właściwy trop? *Folia Cardiologica.* 2019;14(1):52-9.
 34. Gao Z, Liu Z, Wang R, et al. Galectin-3 Is a Potential Mediator for Atherosclerosis. *Journal of Immunology Research.* 2020;5284728:11. <https://doi.org/10.1155/2020/5284728>.
 35. Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Migaj J, Straburzyńska-Migaj E. Clinical value of soluble ST2 in cardiology. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(10):1205-10.
 36. Schulte C, Karakas M, Zeller T. MicroRNAs in cardiovascular disease - clinical application. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(5):687-704.
 37. Zhou SS, Jin JP, Wang JQ, Zhanq JQ, Freedman JH, Zheng J i wsp. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39:1073-84.