

Korelace SYNTAX skóre a sérové koncentrace matrixové metaloproteinázy-3 u pacientů s chronickými formami ischemické choroby srdeční

Martin Gřiva¹, Robert Náplava¹, Milada Špendlíková², Jiří Jarkovský³, Ota Hlinomaz⁴, Čestmír Číhalík¹

¹ Interní klinika, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

² Imunologická laboratoř, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

³ Institut biostatistiky a analýz, Lékařská a Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity, Brno

⁴ I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, Česká republika

Gřiva M, Náplava R, Špendlíková M, et al. **Korelace SYNTAX skóre a sérové koncentrace matrixové metaloproteinázy-3 u pacientů s chronickými formami ischemické choroby srdeční.** *Cor Vasa* 2010;52:238–243.

Cíl: SYNTAX skóre popisuje rozsah postižení koronárního řečiště aterosklerózou. Matrixové metaloproteinázy hrají mimo jiné důležitou roli v patogenezi cévních onemocnění, jako je ateroskleróza, ruptura plátu či aneurysma. Cílem práce bylo zjistit, koreluje-li matrixová metaloproteináza-3 (MMP-3) s hodnotou SYNTAX skóre u pacientů s chronickými formami ICHS.

Metodika: U 128 náhodně vybraných pacientů s chronickými formami ICHS (75 % mužů, 69 % diabetiků, vylučovacím kritériem byla pozitivita troponinu I, srdeční selhání, renální insuficience, systémové a zánětlivé onemocnění) byl proveden odběr krve ke stanovení koncentrace MMP-3 metodou ELISA. Následně byla provedena koronární angiografie a stanoveno SYNTAX skóre.

Výsledky: Hodnoty MMP-3 byly signifikantně vyšší u diabetiků – 37,0 µg/l (13,7–82,5 µg/l) než u nediabetiků – 25,8 µg/l (11,9–82,8 µg/l), $p = 0,044$. Hodnoty MMP-3 byly signifikantně vyšší u mužů – 42,1 µg/l (15,7–85,2 µg/l) než u žen – 21,9 µg/l (11,3–44,8 µg/l), $p < 0,001$. Pomocí Spearmanova korelačního koeficientu je prokázána statisticky významná korelace mezi hodnotou SYNTAX skóre a MMP-3 v celém souboru i v podskupinách diabetiků a nediabetiků.

Závěr: U pacientů s chronickými formami ICHS koreluje hodnota MMP-3 s rozsahem postižení koronárních tepen aterosklerózou bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus.

Klíčová slova: Ateroskleróza – SYNTAX skóre – Matrixová metaloproteináza-3

Gřiva M, Náplava R, Špendlíková M, et al. **Correlation between the SYNTAX Score and serum matrix metalloproteinase-3 levels in patients with chronic coronary heart disease.** *Cor Vasa* 2010;52:238–243.

Aim: The SYNTAX Score is designed to describe the extent of coronary artery involvement by atherosclerosis. Among other things, matrix metalloproteinases play an important role in the pathogenesis of vascular diseases such as atherosclerosis, plaque rupture, and aneurysm. The study was conducted to determine whether or not there is a correlation between matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) levels and the SYNTAX Score in patients with chronic coronary heart disease.

Methods: A total of 128 randomly selected patients with chronic coronary heart disease (CHD) (75% of men, 69% of individuals with diabetes; the exclusion criteria included troponin I positivity, heart failure, renal insufficiency, systemic and inflammatory conditions) had blood samples obtained to determine MMP-3 levels using ELISA. Subsequently, the patients had coronary angiography and their SYNTAX Score was determined.

Results: MMP-3 levels were significantly higher in patients with diabetes, 37.0 µg/l (13.7–82.5), compared with individuals without diabetes, 25.8 µg/l (11.9–82.8 µg/l); $p = 0.044$. MMP-3 levels were significantly higher in males, 42.1 µg/l (15.7–85.2 µg/l), than in females, 21.9 µg/l (11.3–44.8 µg/l); $p < 0.001$. Using Spearman's rank correlation coefficient, a significant correlation was demonstrated between the SYNTAX Score and MMP-3 levels in the whole group of patients as well as in subgroups of individuals with and without diabetes.

Conclusion: In patients with chronic CHD, MMP-3 levels correlate with the extent of coronary artery involvement regardless of the presence or absence of diabetes mellitus.

Key words: Atherosclerosis – SYNTAX Score – Matrix metalloproteinase-3

Adresa: MUDr. Martin Gřiva, Interní klinika, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín, Česká republika, e-mail: m.gřiva@seznam.cz

Práce byla podpořena grantem ČKS.

Úvod

Podkladem ischemické choroby srdeční (ICHS) je ve většině případů koronární ateroskleróza – zánětlivé onemocnění tepenné stěny. V České republice umírá ročně na ICHS 37,3 % mužů a 28,6 % žen,¹ a to především na její akutní formy. Roční mortalita nemocných s chronickou anginou pectoris se pohybuje mezi 1,6 a 3,2 %.² Největším rizikem pro nemocné s chronickou formou ICHS je vznik akutního koronárního syndromu, srdečního selhání nebo náhlé srdeční smrti. Nejvýznamnější faktory ovlivňující prognózu jsou funkce levé komory srdeční, rozsah postižení koronárního řečiště a rozsah ischemie při funkčním vyšetření. K posouzení rozsahu postižení koronárních tepen aterosklerózou se standardně využívá koronární angiografie, v poslední době se více uplatňuje i CT angiografie.³ V roce 2008 byly prezentovány výsledky studie SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery) srovnávající u pacientů s postižením kmene levé věnčité tepny anebo onemocněním tří tepen dvě revaskularizační strategie: kardiokirurgickou revaskularizaci a perkutánní koronární intervenci s využitím lékových stentů. K detailnímu popisu koronarogramu byl vytvořen skórovací systém SYNTAX, který vyjadřuje míru postižení koronárního řečiště a napomáhá zvolit optimální revaskularizační strategii.⁴

V posledních letech jsme svědky rozsáhlého výzkumu v oblasti biomarkerů – molekul detekovatelných v krvi, jejichž přítomnost či změna koncentrace by pomohla odhalit přítomnost patologického děje v organismu optimálně ještě v subklinické fázi nebo stratifikovat riziko pacienta bez použití invazivních vyšetřovacích metod. Jednou z nadějných skupin jsou matrixové metaloproteinázy (MMP). Jde o rodinu endopeptidáz degradujících různé druhy proteinů extracelulární matrix. Matrixové metaloproteinázy se zároveň účastní některých patofyziologických procesů jako bioaktivní regulační molekuly.⁵ Je prokázáno, že MMP hrají důležitou roli v patogenezi cévních onemocnění, jako je ateroskleróza, ruptura sklerotického plátu a tvorba aneurysmatu.⁶

Cílem naší práce bylo ověřit hypotézu, zda se s rozsahem postižení koronárních tepen aterosklerózou mění i koncentrace cirkulující matrixové metaloproteinázy-3 detekovatelné v periferní krvi.

Materiál a metodika

Soubor tvořil 128 náhodně vybraných pacientů odeslaných na naše pracoviště ke koronární angiografii pro některou z chronických forem ICHS – pacienti s námahovou anginou pectoris, něhou ischemií myokardu, eventuálně pacienti s bolestí na hrudníku neinvazivně obtížně vyšetřitelní. Vylučovacím kritériem byly akutní koronární syndrom (všichni pacienti souboru měli dokumentovanou hodnotu troponinu I v pásmu negativity), chronická renální insuficience, systémové onemocnění, chronické či akutní zánětlivé onemocnění. Základní charakteristika souboru je uvedena v tabulce 1, aktuální medikaci souboru shrnuje tabulka 2.

Tabulka 1 Charakteristika souboru

	Diabetici (n = 88)*	Nediabetici (n = 40)*	p**
Základní charakteristiky			
Věk (roky)	64,0 (48,0–80,0)	61,0 (37,0–79,0)	0,571
Pohlaví (muži)	80,7 %	62,5 %	0,046
Hmotnost (kg)	88,9 (68,0–114,0)	80,0 (60,0–115,0)	0,138
BMI (kg/m ²)	29,7 (25,0–37,2)	28,7 (22,9–36,2)	0,223
Obvod pasu (cm)	101,0 (88,0–119,0)	100,0 (81,0–120,0)	0,154
Rizikové faktory			
Bývalí kuřáci	33,0 %	22,5 %	0,298
Aktivní kuřáci	12,5 %	10,0 %	0,775
Metabolický syndrom	95,5 %	50,0 %	< 0,001
Hypertenze	98,9 %	85,0 %	0,004
Klinický stav			
Systolický tlak (mm Hg)	140,0 (120,0–180,0)	146,0 (100,0–184,0)	0,868
Diastolický tlak (mm Hg)	70,0 (56,0–90,0)	70,0 (50,0–90,0)	0,601
Ejekční frakce levé komory (%)	60,0 (45,0–65,0)	60,0 (35,0–65,0)	0,986
SYNTAX skóre	9,0 (0,0–30,5)	2,0 (0,0–35,5)	< 0,001
Biochemické parametry			
Celkový cholesterol (mmol/l)	4,0 (3,1–6,4)	4,8 (3,3–7,0)	< 0,001
LDL cholesterol (mmol/l)	2,1 (1,3–3,9)	3,0 (1,5–4,9)	< 0,001
HDL cholesterol (mmol/l)	1,0 (0,7–1,4)	1,1 (0,7–1,4)	0,057
Triglyceridy (mmol/l)	1,7 (0,8–3,9)	1,3 (0,7–2,2)	0,023
ApoB/ApoA-1	0,6 (0,4–0,9)	0,6 (0,4–1,0)	0,038
Glykemie nalačno (mmol/l)	7,5 (5,2–14,2)		
Glykovaný hemoglobin HbA _{1c} (%)	5,5 (3,8–8,6)		
CRP (mg/l)	2,4 (0,4–10,1)	2,0 (0,2–7,1)	0,710
MMP-3 (µg/l)	37,0 (13,7–82,5)	25,8 (11,9–82,8)	0,044

* Pro popisnou statistiku bylo použito v případě spojitých dat mediánu a 5–95% percentilu; kategoriální data jsou popsána procentuálním zastoupením kategorií.

** Statistická významnost rozdílů spojitých dat byla hodnocena Mannovým-Whitneyovým U-testem, významnost rozdílů v zastoupení kategorií Fisherovým přesným testem; jako hranice statistické významnosti je použita $\alpha = 0,05$, statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny tučným písmem.

MMP-3 – matrixové metaloproteinázy-3

Tabulka 2 Popis léčby pacientů

Účinná látka	Diabetici (n = 88)*	Nediabetici (n = 40)*	p**
Beta-blokátor	68,2 %	67,5 %	0,990
ACEI	63,6 %	32,5 %	0,001
ARB	14,8 %	30,0 %	0,055
CAA	38,6 %	10,0 %	0,001
Depotní nitrát	26,1 %	27,5 %	0,990
Trimetazidin	18,2 %	2,5 %	0,022
ASA	85,2 %	65,0 %	0,018
Clopidogrel	12,5 %	10,0 %	0,775
Atorvastatin	63,6 %	35,0 %	0,004
Simvastatin	15,9 %	10,0 %	0,426
Jiný statin	1,1 %	0,0 %	0,990
Deriváty sulfonylurey	29,5 %	–	–
Metformin	45,5 %	–	–
AkARBóza	2,3 %	–	–
Inzulin	10,2 %	–	–
Inzulinová analoga	4,5 %	–	–

* Katergoriální data jsou popsána procentuálním zastoupením kategorií.

** Významnost rozdílu v zastoupení kategorií je testována Fisherovým přesným testem; jako hranice statistické významnosti je použita $\alpha = 0,05$, statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny tučným písmem.

ACEI – inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, ARB – blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (angiotensin-receptor blockers), ASA – kyselina acetylsalicylová, CAA – blokátory kalciových kanálů, PAD – perorální antidiabetika

Před provedením koronární angiografie byla uskutečněna punkce periferní žíly. K analýze bylo odebráno 5 ml krve. Vzorky byly centrifugovány na centrifuze MTW 350 při 3 000 ot/min (1 500 g) 10 min, poté bylo odpipetované sérum zamrazeno na -20°C do doby zpracování. Před zpracováním nebyly vzorky opakovaně rozmrazeny. Pro analýzu matrixové metaloproteinázy-3 byla použita souprava Instant ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) od firmy Bender MedSystems při dodržení postupu doporučeného výrobcem. Minimální detekční limit námi použité soupravy je 0,06 $\mu\text{g/l}$, přesnost metody v našich podmínkách: CV (variační koeficient) = 5,4 %, což je v souladu s přesností udávanou výrobcem. Pro stanovení klasických biochemických parametrů bylo sérum zpracováno v den odběru, vzorky byly analyzovány standardní technikou lokální laboratoře.

Nález koronární angiografie byl hodnocen dvěma zkušenými invazivními angiology nezávisle na sobě, kteří nebyli informováni o výsledcích analýzy MMP-3. Nebylo využito žádného ze softwarů umožňujících kvantitativní koronární analýzu (QCA) ani intravaskulárních zobrazovacích metod. SYNTAX skóre bylo následně vyjádřeno pomocí originálního, volně dostupného softwaru vyvinutého pro účely hodnocení studie SYNTAX.⁷

Byla provedena korelace mezi SYNTAX skóre a vybranými charakteristikami pacientů a dále mezi SYNTAX skóre a hodnotami MMP-3. Pro popisnou statistiku bylo použito

v případě spojitých dat mediánu a 5–95% percentilu, statistická významnost rozdílu spojitých dat byla hodnocena Mannovým-Whitneyovým U-testem, významnost rozdílu v zastoupení kategorií Fisherovým přesným testem. Pro výpočet korelace proměnných byl použit Spearmanův korelační koeficient; jako hranice statistické významnosti je použita $\alpha = 0,05$.

Výsledky

Hodnoty SYNTAX skóre se pohybují v našem souboru v rozmezí od 0 do 51,5 (medián v podskupinách viz *tabulku 1*). Výsledky korelace SYNTAX skóre s aktuálním abúzem nikotinu, přítomností metabolického syndromu a kompenzací diabetes mellitus jsou uvedeny v *tabulce 3*. Jako ukazatel kompenzace diabetu byl použit glykovaný hemoglobin HbA_{1c} a glykémie nalačno (medián hodnot viz *tabulku 1*). V našem souboru nebyla prokázána korelace mezi hodnotou SYNTAX skóre a abúzem nikotinu či kvalitou kompenzace diabetes mellitus 2. typu. Hodnota SYNTAX skóre statisticky významně korelovala s přítomností metabolického syndromu v podskupině diabetiků, nikoli však při hodnocení souboru jako celku. *Tabulka 4* popisuje korelaci SYNTAX skóre se stavem lipidového metabolismu vyjádřeného poměrem apolipoproteinů ApoB/ApoA1 a MMP-3. Statisticky významně korelují hodnoty SYNTAX skóre a MMP-3 v celém souboru i v podskupinách diabetiků a pacientů bez diabetes mellitus. Korelace nebyla shledána u poměru ApoB/ApoA-1.

Diskuse

Onemocnění koronárních arterií u diabetiků 2. typu má obvykle difúznější charakter s predilekcí postižení periferie,

Tabulka 3 Vztah SYNTAX skóre k vybraným charakteristikám pacientů

SYNTAX skóre*	Diabetici (n = 88)	Nediabetici (n = 40)	Celkem (n = 128)
Metabolický syndrom – ne	14,0 (14,0–32,0)	2,0 (0,0–29,5)	3,0 (0,0–32,0)
Metabolický syndrom – ano	9,0 (0,0–29,5)	2,0 (0,0–35,5)	9,0 (0,0–30,5)
p**	0,034	0,904	0,149
Aktivní kuřák – ne	9,0 (0,0–32,0)	2,0 (0,0–36,0)	7,0 (0,0–34,0)
Aktivní kuřák – ano	8,0 (3,0–22,0)	0,0 (0,0–10,0)	7,0 (0,0–22,0)
p**	0,660	0,712	0,788
Kompenzace diabetu – ne	7,0 (0,0–34,0)	–	–
Kompenzace diabetu – ano	10,0 (1,0–25,5)	–	–
p**	0,270	–	–

* Pro výpočet korelace proměnných byl použit Spearmanův korelační koeficient.

** Jako hranice statistické významnosti je použita $\alpha = 0,05$, statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny tučným písmem.

Tabulka 4 Korelace SYNTAX skóre s MMP-3 a ApoB/ApoA-1

SYNTAX skóre korelace*	Diabetici (n = 88)	Nediabetici (n = 40)	Celkem (n = 128)
MMP-3	0,378	0,335	0,358
ApoB/ApoA-1	-0,040	-0,085	-0,047

* Pro výpočet korelace proměnných byl použit Spearmanův korelační koeficient; jako hranice statistické významnosti je použito $\alpha = 0,05$, statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny tučným písmem.

MMP-3 – matrixové metaloproteinázy-3

progreduje rychleji, je obtížněji terapeuticky ovlivnitelné – to vše jsou projevy diabetické makroangiopatie související mimo jiné s diabetickou dyslipidemií, vyšší koncentrací oxidovaných LDL částic a jejich prostupem subintimálně.⁸ Proto byl soubor rozdělen na dvě podskupiny: pacienti s diabetes mellitus 2. typu a pacienti bez diabetu. Obě skupiny byly hodnoceny samostatně.

Byl zvažován vhodný způsob vyjádření rozsahu aterosklerotického postižení koronárního řečiště, který by umožnil srovnání a další statistické zpracování. Byly zváženy dosud používané skórovací systémy, jejich limitace a možnosti využití pro účely práce. Jako optimální se jeví zatím nejnovější a nejkompaktnější klasifikace – SYNTAX skóre. Jde o klasifikační systém vyvinutý pro účely studie SYNTAX, kde slouží k výběru optimální revaskularizační strategie při postižení kmene levé věnčité tepny anebo onemocnění tří tepen. Vznikl na základě preexistujících klasifikací, které do té doby byly spíše zaměřeny na specifické funkční nebo anatomické parametry lézí koronárních tepen (např. ACC/AHA klasifikace lézí, Leamanovo skóre, klasifikační systém chronických okluzí, systémy hodnocení bifurkačních lézí atd.). Žádný z dosavadních systémů však neposkytoval uspokojivou prospektivní charakteristiku koronárního řečiště s ohledem na počet lézí a jejich funkční dopad, lokalizaci a komplexnost postižení. Čím je hodnota SYNTAX skóre vyšší, tím je onemocnění koronárních arterií komplexnější, má potenciálně horší prognózu a optimální revaskularizační postup bude spíše kardiochirurgický. Princip hodnocení vychází z vizuálního stanovení závažnosti stenózy u tepen s diametrem 1,5 mm a více. Za signifikantní je považována stenóza s redukcí průsvitu na 50–99 %, méně významné léze nejsou do hodnocení zahrnuty. V dalším algoritmu již konkrétní procentuální významnost není podstatná, rozdíl je pouze mezi okluzí (100%) a neokluzivním postižením (50–99% stenóza). Podle toho je užit různý multiplikační faktor (souvisí s obtížností perkutánní revaskularizace). Všechny další charakteristiky léze mají aditivní hodnotu. V praxi je SYNTAX skóre kalkulováno pomocí on-line volně dostupného originálního softwaru. Do systému je zadávána každá léze splňující výše uvedené podmínky s upřesněním postiženého segmentu koronární tepny. Práce s klasifikačním systémem je relativně nenáročná a rychlá. Výsledná hodnota dělí pacienty na tři skupiny: 0–22 bodů – postižení koronárního řečiště je anatomicky i funkčně spíše menšího rozsahu, je-li indikována revaskularizace, potom lze očekávat optimální výsledek při perkutánní intervenci; 23–32 bodů – způsob revaskularizace je třeba individuálně zvážit dle zkušenosti invazivního kardiologa a preferencí pacienta informovaného o výhodách a omezeních obou přístupů, lze očekávat srovnatelné dlouhodobé výsledky revaskularizace; ≥ 33 bodů – jde o rozsáhlé postižení koronárních tepen za standardních okolností indikované ke kardiochirurgické revaskularizaci.

Recentně se objevují publikace o dalších možnostech využití SYNTAX skóre: SYNTAX skóre > 34 identifikuje podskupinu pacientů s vyšším rizikem srdeční smrti nezávisle na věku, pohlaví, akutním koronárním syndromu, ejekční frakci, EuroSCORE a stupni revaskularizace.⁹ Vyšší hodnoty SYNTAX skóre jsou prediktivní pro periprocedurální poškození myokardu během PCI.¹⁰ V naší práci bylo SYNTAX skóre využito k číselnému vyjádření míry postižení koronárních tepen, které umožnilo další matematické zpracování.

V hodnocení vybraných známých rizikových faktorů koronární aterosklerózy a SYNTAX skóre nebyla v naší analýze prokázána statisticky významná korelace s aktivním kuřáckým návykem. Práce jiných autorů¹¹ prokazuje na velkém souboru souvislost mezi četností výskytu akutního infarktu myokardu a kuřáckým návykem u zdravých mužů s genotypem 5A/5A pro MMP-3. Tento genotyp je zastoupen ve 29 % populace.

Z našeho výzkumu vyplývá souvislost mezi rozsahem postižení koronárních tepen a přítomností metabolického syndromu u diabetiků. Již ze základního přehledu v tabulce 1 vyplývá, že hodnoty MMP-3 jsou obecně statisticky významně vyšší u diabetiků. Tyto výsledky jsou ve shodě s uznávanou souvislostí mezi inzulinovou rezistencí a koronární aterosklerózou. Konkrétní stav kompenzace diabetu v době vyšetření nekoreluje se stavem koronárního řečiště, analýza úrovně kompenzace diabetu v delším časovém období měsíců až let před vyšetřením koronárních tepen nebyla součástí naší práce. Dle recentně publikovaných výsledků observačních studií DCCT/EDIC¹² a UKPDS-PTM¹³ úspěšná dlouhodobá léčba hyperglykemie vede k příznivému ovlivnění kardiovaskulárního rizika pacientů s diabetes mellitus obou typů. Aby však bylo dosaženo průkazu výsledku na statisticky významné úrovni, je zapotřebí až dvacetiletého sledování.

Apolipoprotein B je hlavním povrchovým proteinem LDL částic, apolipoprotein A-1 hlavním povrchovým proteinem částic HDL. Subtypy částic LDL a HDL mají dle své velikosti odlišný aterogenní potenciál. Tento potenciál je podle některých autorů lépe vyjádřen právě poměrem apolipoproteinů B a apolipoproteinů A-1 (ApoB/ApoA-1). Ve studii INTERHEART¹⁴ byl poměr ApoB/ApoA-1 nadřazen poměru frakcí LDL/HDL pro odhad rizika vzniku akutního infarktu myokardu bez ohledu na etnickou skupinu, pohlaví a věk. Je pravděpodobné, že vysoký poměr ApoB/ApoA-1 je také spojen s průkazem subklinické fáze aterosklerózy u dosud asymptomatických jedinců a zároveň s vyšším procentem nálezů sonograficky hypoechogenních (nestabilních) sklerotických plátů u stejné sledované skupiny.

Apolipoprotein B je hlavním povrchovým proteinem LDL částic, apolipoprotein A-1 hlavním povrchovým proteinem částic HDL. Subtypy částic LDL a HDL mají dle své velikosti odlišný aterogenní potenciál. Tento potenciál je podle některých autorů lépe vyjádřen právě poměrem apolipoproteinů B a apolipoproteinů A-1 (ApoB/ApoA-1). Ve studii INTERHEART¹⁴ byl poměr ApoB/ApoA-1 nadřazen poměru frakcí LDL/HDL pro odhad rizika vzniku akutního infarktu myokardu bez ohledu na etnickou skupinu, pohlaví a věk. Je pravděpodobné, že vysoký poměr ApoB/ApoA-1 je také spojen s průkazem subklinické fáze aterosklerózy u dosud asymptomatických jedinců a zároveň s vyšším procentem nálezů sonograficky hypoechogenních (nestabilních) sklerotických plátů u stejné sledované skupiny.

ny.¹⁵ V naší práci se nepodařilo prokázat statisticky významnou korelaci mezi poměrem ApoB/ApoA-1 a SYNTAX skóre.

Je známo, že extracelulární matrix není jen skeletem pro buňky, ale skrývá také mnoho biologických funkcí, které mohou být aktivovány proteolýzou. To vnáší nové světlo do interakce mezi buňkami a katabolismem extracelulární matrix. Matrixové metaloproteinázy hydrolyzují komponenty extracelulární matrix. Jde o rodinu dvaceti čtyř zinek-dependentních endopeptidáz. Díky své funkci se stávají důležitou součástí mnoha biologických a patologických procesů, jako jsou malignity, revmatoidní artritida, kardiovaskulární a neurologické choroby, onemocnění parodontu, ulcerace tkání apod.¹⁶ Tkáňové inhibitory metaloproteináz (TIMP) jsou specifické inhibitory MMP, které kontrolují lokální aktivitu MMP v tkáních.¹⁷ Z pohledu kardiovaskulární problematiky interakce MMP a TIMP vede k cévní remodelaci, nestabilitě aterosklerotického plátu,^{6,18} remodelaci levé komory srdeční po infarktu myokardu a rozvoji srdečního selhání.^{19,20} Velké naděje se vkládají do výzkumu využití TIMP v léčbě.^{21–23}

Četné literární zdroje se věnují jednotlivým typům MMP, jejich funkci a účasti v konkrétních patologických procesech. O matrixové metaloproteináze-3 (MMP-3; podle klasifikace vycházející ze substrátové specifity nazývaná stromelysin-1) byly recentně publikovány práce různě velkého rozsahu naznačující, kam by se mohl v nejbližší době ubírat výzkum na tomto poli. Při akutním infarktu myokardu dochází ke změně sérové koncentrace cirkulující MMP-3.^{24,25} MMP-3 má souvislost s dysfunkcí levé komory srdeční, její nepříznivou remodelací a prognózou po akutním infarktu myokardu.²⁶ Mezi pacienty s dilatační kardiomyopatií měla nejhorší prognózu skupina s elevací sérových koncentrací BNP a MMP-3 (posuzován byl výskyt srdeční smrti a četnost hospitalizací pro symptomy srdečního selhání). Tak se může MMP-3 podílet na stratifikaci rizika pacientů s dilatační kardiomyopatií.²⁷ Zvýšená koncentrace MMP-3 může být zodpovědná za formaci koronárních ektazií.²⁸ MMP-3 a TIMP-3 jsou zvýšeně exprimovány ve stěně aneurysmatu abdominální aorty.²⁹ Polymorfismus genů pro MMP-3 a TIMP-4 ovlivňuje progresi sklerotických plátů v koronárních tepnách u diabetiků 2. typu i u pacientů bez diabetu.³⁰

V námi předkládané práci koreluje koncentrace cirkulující MMP-3 s hodnotou SYNTAX skóre. Pokud akceptujeme předpoklad, že SYNTAX skóre matematicky vystihuje anatomické a funkční parametry postižení koronárního řečiště, lze extrapolovat, že koncentrace cirkulující MMP-3 zjištěná před koronární angiografií koreluje s angiograficky hodnoceným rozsahem postižení koronárního řečiště. Tyto výsledky jsou konstantní při hodnocení celého souboru, při samotném hodnocení podskupiny diabetiků 2. typu s diabetickou makroangiopatií i u pacientů bez diabetes mellitus. V této souvislosti se zdá být cirkulující MMP-3 nadějným biomarkerem rozsahu koronární aterosklerózy.

Jako hlavní omezení práce vidí autor relativně malý soubor pacientů a dále způsob stanovení závažnosti stenóz na koronárních tepnách. Do hodnocení SYNTAX skóre jsou

zahrnuty redukce průsvitu koronární tepny > 50 %. Obecně využívaná metoda odhadu závažnosti stenózy není exaktní a je zatížena chybou i při velké individuální zkušenosti vyšetřujícího. Na druhé straně proměrování všech segmentů koronárních tepen pomocí některého ze softwarů umožňujících kvantitativní koronární analýzu by bylo extrémně zdoluhavé, navíc ne vždy (zvláště u difuzního typu postižení) lze správně určit referenční průměr tepny. Přesnou morfologickou kvantifikaci závažnosti stenóz by poskytla pouze některá z intravaskulárních zobrazovacích metod, hemodynamické a funkční parametry by zase lépe popsala frakční průtoková rezerva (FFR). Tím by SYNTAX skóre sice získalo téměř absolutní přesnost, ale ztratilo by na své praktičnosti, relativní jednoduchosti a využitelnosti v každodenní praxi.

Závěr

Na základě výsledků naší práce lze shrnout, že u pacientů s chronickými formami ICHS koreluje hodnota cirkulující MMP-3 s rozsahem postižení koronárních tepen aterosklerózou u pacientů s diabetes mellitus 2. typu i u nediabetiků. MMP-3 a obecně celá rodina matrixových metaloproteináz se jeví jako nadějný biomarkery pomáhající stratifikovat riziko pacientů s některými kardiovaskulárními nemocemi. Lze vyjádřit naději, že v budoucnu budeme schopni na této úrovni i terapeuticky zasáhnout.

Literatura

1. European Detailed Mortality Database. World Health Organization Regional Office for Europe, 2009.
2. Staněk V, Bultas J, Škvařilová M, Aschermann M. Chronická ischemická choroba srdeční. In: Aschermann M (ed.) Kardiologie. 1. vydání. Praha: Galén, 2004:596–650.
3. Veselka J, Adla T. Deset důvodů, proč se kardiolog musí zajímat o CT vyšetření srdce. Cor Vasa 2009;51:9–11.
4. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med 2009;360:961–972.
5. Van Lint P, Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. J Leukoc Biol 2007;82:1375–1381.
6. Yu Y, Koike T, Kitajima S, et al. Temporal and quantitative analysis of expression of metalloproteinases (MMPs) and their endogenous inhibitors in atherosclerotic lesions. Histol Histopathol 2008;23:1503–1516.
7. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroInterv 2005;1:219–227.
8. Škrha J. Od rizik po komplikace – biochemie a patofyziologie. In: Perušičová J (ed.) Co je nového na cestě od diabetu po kardiabetes. Praha: GEUM, 2006:81–93.
9. Valgimigli M, Serruys PW, Tsuchida K, et al. Cyphering the complexity of coronary artery disease using the SYNTAX Score to predict clinical outcome in patients with three-vessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2007;99:1072–1081.
10. van Gaal W, Ponnuthurai F, Selvanayagam J, et al. The SYNTAX Score predicts peri-procedural myocardial necrosis during percutaneous coronary intervention. Int J Cardiol 2009;135:60–65.
11. Humphries SE, Martin S, Cooper J, Miller G. Interaction between smoking and the *stromelysin-1* (MMP3) gene 5A/6A promoter polymorphism and risk of coronary heart disease in healthy men. Ann Hum Genet 2002;66:343–352.

12. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653.
13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589.
14. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al.; INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008;372:224–233.
15. Panayiotou A, Griffin M, Georgiou N, et al. ApoB/ApoA1 ratio and sub-clinical atherosclerosis. *Int Angiol* 2008;27:74–80.
16. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases. *Circ Res* 2003;92:827–839.
17. Brew K, Dinakarpandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure, and function. *Biochim Biophys Acta* 2000;1477:267–283.
18. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002;90:251–262.
19. Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, Daemen MJ. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? *Circ Res* 2001;89:201–210.
20. Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res* 2002;90:520–530.
21. Baker AH, Edwards DR, Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci* 2002;115:3719–3727.
22. Rouis M, Adamy C, Duverger N, et al. Adenovirus-mediated overexpression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 reduces atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1999;100:533–540.
23. Allaire E, Forough R, Clowes M, et al. Local overexpression of TIMP-1 prevents aortic aneurysm degeneration and rupture in a rat model. *J Clin Invest* 1998;102:1413–1420.
24. Siminelakis S, Kotsanti A, Kolaitis N, et al. Circulating matrix metalloproteinase 3 due to myocardial ischemia. *Heart Surg Forum* 2009;12:E230–E234.
25. Samnegård A, Silveira A, Tornvall P, et al. Lower serum concentration of matrix metalloproteinase-3 in the acute stage of myocardial infarction. *J Intern Med* 2006;259:530–536.
26. Kelly D, Khan S, Cockerill G, et al. Circulating stromelysin-1 (MMP-3): a novel predictor of LV dysfunction, remodelling and all-cause mortality after acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2008;10:133–139.
27. Ohtsuka T, Nishimura K, Kurata A, et al. Serum matrix metalloproteinase-3 as a novel marker for risk stratification of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2007;13:752–758.
28. Dogan A, Tuzun N, Turker Y, et al. Matrix metalloproteinases and inflammatory markers in coronary artery ectasia: their relationship to severity of coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2008;19:559–563.
29. Carrell TW, Burnand KG, Wells GM, et al. Stromelysin-1 (matrix metalloproteinase-3) and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 are overexpressed in the wall of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2002;105:477–482.
30. Chen QJ, Lu L, Peng WH, et al. Polymorphisms of MMP-3 and TIMP-4 genes affect angiographic coronary plaque progression in non-diabetic and type 2 diabetic patients. *Clin Chim Acta* 2009;405:97–103.

Došlo do redakcije 20. 12. 2009

Prijato 22. 2. 2010