Zánětlivé biomarkery a koronární restenóza u diabetiků 2. typu

Robert Náplava¹, Martin Gřiva¹, Čestmír Číhalík¹, Zdeněk Coufal¹, Milada Špendlíková², Ota Hlinomaz³

¹ Interní klinika IPVZ, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín,

² Oddělení klinické biochemie, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín,

³ I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, Česká republika

Náplava R, Gřiva M, Číhalík Č, et al. **Zánětlivé biomarkery a koronární restenóza u diabetiků 2. typu.** *Cor Vasa* 2010;52:690–694.

Cíl práce: Otestovat klinickou způsobilost nových biomarkerů predikovat výskyt koronární restenózy po PCI u diabetických pacientů se stabilními formami ischemické choroby srdeční.

Metodika: Soubor tvoří 27 pacientů s diabetes mellitus 2. typu a stabilní formou ischemické choroby srdeční, kteří se podrobili perkutánní koronární intervenci (PCI) v letech 2007–2008. Před procedurou, za jeden měsíc a za šest měsíců po PCI bylo provedeno klinické vyšetření, laboratorní stanovení běžných biochemických parametrů a odběry krevních vzorků ke stanovení ultrasenzitivního CRP (hsCRP), solubilního ligandu CD40 (sCD40L) a monocytárního chemoatraktivního proteinu-1 (MCP-1). Po šesti měsících byla provedena kontrolní koronarografie a pomocí kvantitativní koronární analýzy (QCA) vyhodnocena přítomnost angiografické restenózy.

Výsledky: Restenóza byla definována jako přítomnost opětovného zúžení > 50 % lumen tepny ve srovnání s výchozím stavem po PCI a byla detekována u 12 pacientů. Nebyl přítomen signifikantní rozdíl v koncentraci hsCRP mezi pacienty bez restenózy a s restenózou před PCI (2,7 vs. 4,0; $p = 0,093$), jeden měsíc po PCI (1,2 vs. 1,3; $p = 0,548$) a šest měsíců po PCI (2,5 vs. 1,2; $p = 0,347$). Při srovnání obou podskupin nebyl přítomen ani signifikantní rozdíl v koncentraci sCD40L před PCI (11,9 vs. 11,0; $p = 0,867$), jeden měsíc po PCI (8,3 vs. 8,2; $p = 0,829$) a šest měsíců po PCI (2,5 vs. 1,2; $p = 0,905$). Nebyl přítomen ani signifikantní rozdíl v koncentraci MCP-1 před PCI (270,2 vs. 274,8; $p = 0,683$), jeden měsíc po PCI (316,0 vs. 338,0; $p = 0,648$) a šest měsíců po PCI (311,0 vs. 290,8; $p = 0,755$).

Závěr: V rámci pilotního projektu jsme na malém souboru neprokázali význam sérové koncentrace hsCRP, sCD40L a MCP-1 pro predikci in-stent restenózy u diabetiků 2. typu.

Klíčová slova: Koronární restenóza – Zánětlivé markery – hsCRP – sCD40L – MCP-1

Náplava R, Gřiva M, Číhalík Č, et al. **Inflammatory biomarkers and coronary restenosis in patients with type-2 diabetes.** *Cor Vasa* 2010;52:690–694.

Aim of study: To test the possibility of predicting development of restenosis in patients with type-2 diabetes mellitus using selected inflammatory markers.

Method: The group comprised 27 patients with type-2 diabetes mellitus and stable coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) in 2007–2008. Prior to the procedure and at one and six months post-procedurally, the patients had clinical examination, laboratory investigations to measure common biochemical parameters, and blood sampling for high-sensitive CRP (hsCRP), soluble ligand CD40 (sCD40L), and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) determination. At six months, patients had follow-up coronary angiography to identify any restenosis using quantitative coronary analysis (QCA).

Results: Restenosis is defined as the presence of repeat narrowing > 50% of the arterial luminal diameter compared with post-PCI baseline value. Restenosis was detected in 12 patients. There was no significant difference in hsCRP levels between patients with and without restenosis before PCI (2.7 vs. 4.0; $p = 0.093$), and one month (1.2 vs. 1.3; $p = 0.548$) and six months after PCI (2.5 vs. 1.2; $p = 0.347$). When comparing both subgroups, no significant difference was also found in sCD40L levels before PCI (11.9 vs. 11.0; $p = 0.867$), and one month (8.3 vs. 8.2; $p = 0.829$) and six months post-PCI (2.5 vs. 1.2; $p = 0.905$). Likewise, no significant difference was present in MCP-1 levels prior to PCI (270.2 vs. 274.8; $p = 0.683$), and one month (316.0 vs. 338.0; $p = 0.648$) and six months (311.0 vs. 290.8; $p = 0.755$).

Conclusion: Our pilot project involving a small number of patients did not demonstrate any value of the serum levels of hsCRP, sCD40L a MCP-1 for predicting in-stent restenosis in patients with type-2 diabetes.

Key words: Coronary restenosis – Inflammatory markers – hsCRP – sCD40L – MCP-1

Adresa: MUDr. Robert Náplava, Interní klinika IPVZ, Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín, Česká republika, e-mail: naplava@centrumsrdce.cz

Práce byla podpořena grantem ČKS.

Úvod

V roce 1977 provedl švýcarský kardiolog Andreas Grüntzig první koronární angioplastiku, a zahájil tak rozvoj nové léčebné metody, která v posledních dekádách prakticky ovládla léčbu ischemické choroby srdeční (ICHS). Problém koronární restenózy, tedy opětovného zúžení koronární tepny po dilataci, je stejně starý jako samotná koronární angioplastika. Za dva roky po svém prvním pokusu Grüntzig publikoval 19% výskyt restenózy u prvních 32 pacientů.¹ S postupným rozvojem instrumentária pro perkutánní koronární intervence (PCI) byl výskyt koronární restenózy postupně redukován. V časném období intervenční kardiologie v tzv. předstentové éře dosahoval 33 %.² Od zavedení stentů v 90. letech je výskyt restenózy menší, ale přesto její frekvence kolísá mezi 15–30 %.³ Radiační terapie, použití „cutting balloon“ a v nedávné době implantace lékových stentů tento problém zcela nevyřešily. Problém restenózy tak přes výrazný pokrok v intervenční kardiologii zůstává jedním ze zásadních omezení léčby ICHS pomocí PCI.

Na vzniku restenózy po PCI se podílí mnoho mechanismů. Zánětlivá reakce cévní stěny vzniklá po cévním poranění hraje klíčovou úlohu. Po poranění cévní stěny dochází k aktivaci trombocytů a monocyto-makrofágového systému. Právě rozsah zánětlivé reakce po PCI může hrát důležitou roli v predikci rizika budoucí restenózy po koronární intervenci. Pozice některých nových biomarkerů, které jsou zapojeny do modulace zánětlivé reakce, a aktivace regulačních systémů jsou stále předmětem studia. Jako slibná oblast se jeví využití biomarkerů právě v predikci restenózy. Perspektivními biomarkery v této oblasti jsou ultrasenzitivní C-reaktivní protein (hsCRP), solubilní ligand CD40 (sCD40L) a monocytární chemoatraktivní protein-1 (MCP-1).

Cílem naší práce bylo v pilotním projektu ověřit, zda jsou tyto markery použitelné pro predikci restenózy v koronárním stentu. Rozhodli jsme se otestovat stanovení výše uvedených biomarkerů na skupině diabetiků 2. typu se stabilní formou ICHS, kteří jsou výskytem restenózy ohroženi nejvíce.

Soubor a metodika

Soubor tvoří 27 náhodně vybraných pacientů s diabetes mellitus 2. typu se stabilními formami ischemické choroby srdeční, kteří se podrobili PCI na našem pracovišti od roku 2007 do začátku roku 2008. Vylučovacím kritériem pro zařazení do sledování byl akutní koronární syndrom, PCI prováděná pro restenózu ve stentu, implantace lékového stentu, renální insuficience (kreatinin > 150 $\mu\text{mol/l}$), srdeční selhání ve třídě NYHA III–IV, akutní a chronická zánětlivá onemocnění, systémové autoimunitní choroby a maligní onemocnění. Studie byla schválena místní etickou komisí a pacient podepsal informovaný souhlas se sledováním.

K analýze hsCRP, sCD40L a MCP-1 bylo před PCI odebráno pacientovi 5 ml srážlivé krve, vzorky byly ihned centrifugovány na centrifuze MTW 350 při 3 000 ot/min (1 500 g) 10 min, poté bylo odpipetované sérum zamrzáno na -20°C . Pro analýzu sCD40L a MCP-1 byly použity

soupravy Instant ELISA (enzym-linked immunosorbent assay) od firmy Bender MedSystems při dodržení postupu doporučeného výrobcem. Pro stanovení hsCRP byla použita metoda imunoturbidimetrie soupravou CRP Vario firmy Sentinel, analyzátor Abbott Architect C800. Před zpracováním nebyly vzorky opakovaně rozmrazeny. Pro MCP-1 byl stanoven variační koeficient $\text{CV} = 6,2\%$, pro sCD40L $\text{CV} = 10,7\%$, což je v souladu s přesností udávanou výrobcem. Pro stanovení ostatních biochemických parametrů bylo zpracováno sérum v den odběru. Vzorky byly analyzovány standardní technikou lokální laboratoře.

Koronarografie i PCI byly provedeny standardní technikou z tříselního přístupu. Následující den po PCI byl proveden odběr krevního vzorku k běžnému biochemickému screeningu, vyšetřeno kompletní lipidové spektrum včetně ApoA-I, ApoB, dále glykovaný hemoglobin HbA_{1c} a postprandiální glykemie. Všichni pacienti byli vstupně klinicky vyšetřeni a dále léčeni dle standardních postupů a doporučení České kardiologické společnosti i České diabetologické společnosti ČLS JEP. Za čtyři až šest týdnů po PCI bylo provedeno kontrolní klinické vyšetření a odběr krevního vzorku na přítomnost biomarkerů zánětu (hsCRP, sCD40L, MCP-1). Stejně laboratorní odběry včetně biomarkerů byly provedeny za šest měsíců od PCI. Součástí klinického vyšetření šest měsíců po PCI bylo zhodnocení anamnézy, především klinických příznaků restenózy, byl stanoven body-mass index (BMI), obvod pasu a zaznamenána EKG křivka. Malá část pacientů se podrobila zátěžovému testu. Všichni pacienti se podrobili kontrolní koronarografii. Restenóza byla u pacientů definována jako přítomnost opětovného zúžení > 50 % původního lumen tepny (srovnáváno s výchozím stavem po PCI). Záznamy koronárních angiogramů byly hodnoceny pomocí softwaru pro kvantitativní koronární analýzu (QCA) Philips Inturis. Z angiografického hlediska byly sledovány především následující parametry: délka celého segmentu léze, referenční průměr tepny, procento redukce lumen tepny.

Soubor byl rozdělen na dvě podskupiny: pacienti s angiografickou restenózou a pacienti bez restenózy. Byla provedena statistická analýza koncentrací hsCRP, sCD40L a MCP-1 před PCI a dále za jeden a šest měsíců po PCI. Výsledky v obou podskupinách byly navzájem porovnány. 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-Whitneyho U-testem, významnost rozdílů v zastoupení kategorií Fisherovým přesným testem. Jako hranice statistické významnosti je použito $p = 0,05$. Pro hodnocení rozdílů koncentrace biomarkerů v čase ve srovnání se vstupními hodnotami byl použit Wilcoxonův párový test.

Výsledky

Soubor byl rozdělen na dvě podskupiny: 1) pacienti s angiograficky potvrzenou restenózou (12 subjektů, z toho tři měli i klinické symptomy restenózy), 2) pacienti s přetrvávajícím optimálním efektem v místě implantovaného stentu. Základ-

ní charakteristiky souboru, charakteristika intervenovaných lézí a změny koncentrací biomarkerů v průběhu sledování jsou uvedeny v *tabulkách 1, 2, 3*.

Nebyl prokázán signifikantní rozdíl v sérových koncentracích hsCRP mezi pacienty bez restenózy a s restenózou před procedurou, jeden měsíc po PCI a šest měsíců po PCI (*tabulka 3*). Mezi uvedenými podskupinami nebyl ani signifikantní rozdíl v koncentracích sCD40L a MCP-1 v daných časových souvislostech (*tabulka 3*).

Tabulka 1 Základní charakteristiky pacientů při vstupu do studie

	Bez restenózy (n = 15) ¹	S restenózou (n = 12) ¹	p ²
Vlastnosti pacientů			
Pohlaví (muž)	86,7 %	66,7 %	0,357
Věk (roky)	61,0 (51,0; 81,0)	67,0 (56,0; 75,0)	0,114
BMI	29,4 (26,4; 42,9)	29,6 (23,7; 37,6)	0,548
Obvod pasu (cm)	102,0 (94,0; 130,0)	96,0 (78,0; 124,0)	0,236
Rizikové faktory			
Kuřák	26,7 %	25,0 %	0,990
Hypertenze	93,3 %	100,0 %	0,991
Hyperlipoproteinemie	100,0 %	100,0 %	–
Předchozí IM	13,3 %	41,7 %	0,185
Předchozí CABG	6,7 %	25,0 %	0,294
Předchozí PCI	20,0 %	41,7 %	0,398
Srdeční selhání v anamnéze	0,0 %	16,7 %	0,188
Léčba			
Statiny	100,0 %	100,0 %	–
ACEI/ARB	93,3 %	100,0 %	0,995
Beta-blokátory	80,0 %	91,7 %	0,605
DM jen na dietě	33,3 %	50,0 %	0,452
DM na PAD/inzulínu	66,7 %	50,0 %	0,452
Klinické parametry			
LDL (mmol/l)	2,2 (1,3; 3,3)	2,0 (0,6; 5,1)	0,683
HDL (mmol/l)	1,0 (0,7; 1,4)	1,0 (0,8; 1,6)	0,899
TG (mmol/l)	1,6 (0,9; 3,7)	1,6 (1,0; 4,2)	0,981
ApoB	0,9 (0,6; 1,4)	0,8 (0,4; 1,1)	0,867
Glykemie (mmol/l)	9,8 (5,8; 15,0)	12,0 (8,5; 20,0)	0,277
HbA _{1c} (%)	4,5 (3,6; 8,4)	5,5 (3,3; 8,3)	0,256
GMT	0,4 (0,3; 3,8)	0,6 (0,3; 1,8)	0,943

ApoB – apolipoprotein B, ACEI – inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, ARB – blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (angiotensin-receptor blockers), BMI – body-mass index, CABG – aortokoronární bypass, DM – diabetes mellitus, GMT – γ-glutamyltransferáza, HDL – high density lipoprotein, IM – infarkt myokardu, LDL – low density lipoprotein, PAD – perorální antidiabetika, PCI – perkutánní koronární intervence, TG – triglyceridy

¹ Pro popisnou statistiku bylo použito v případě spojitých dat mediánu a 5–95% percentilu; kategoriální data jsou popsána procentuálním zastoupením kategorií.

² Statistická významnost rozdílů spojitých dat byla hodnocena Mannovým-Whitneyho U-testem, významnost rozdílů v zastoupení kategorií Fisherovým přesným testem; jako hranice statistické významnosti je použito α = 0,05.

Tabulka 2 Charakteristika lézí intervenovaných segmentů

	Bez restenózy (n = 15) ¹	S restenózou (n = 12) ¹	p ²
Délka segmentu (mm) dle QCA	15,5 (5,5; 25,0)	22,8 (8,9; 33,0)	0,047*
Průměrný průměr (mm) dle QCA	2,2 (1,0; 3,0)	2,1 (1,5; 2,9)	0,943
Referenční průměr dle QCA	2,7 (1,2; 64,0)	2,6 (1,9; 3,2)	0,614
Referenční průměr – odhad (mm)	3,5 (2,5; 4,0)	3,0 (2,5; 3,5)	0,200
Šířka stentu (mm)	3,5 (2,5; 4,0)	3,0 (2,5; 3,5)	0,200
Délka stentu (mm)	14,0 (8,0; 28,0)	18,0 (0,0; 41,0)	0,456
Tlak insuflace stentu (atm)	12,0 (8,0; 18,0)	12,0 (9,0; 16,0)	0,516
Restenóza (%) dle QCA	20,0 (5,0; 38,0)	57,0 (51,0; 100,0)	< 0,001*
ACC/AHA klasifikace typ C	46,7 %	50,0 %	0,994
RIA	26,7 %	58,3 %	0,130
Typ stentu BMS (CoCr)	33,3 %	33,3 %	0,999

ACC – American College of Cardiology, AHA – American Heart Association, BMS – kovový stent (bare-metal stent), LAD – left anterior descending artery, QCA – kvantitativní koronární analýza, RIA – ramus interventricularis anterior

¹ Pro popisnou statistiku bylo použito v případě spojitých dat mediánu a 5–95% percentilu; kategoriální data jsou popsána procentuálním zastoupením kategorií.

² Statistická významnost rozdílů spojitých dat byla hodnocena Mannovým-Whitneyho U-testem, významnost rozdílů v zastoupení kategorií Fisherovým přesným testem; jako hranice statistické významnosti je použito p = 0,05, statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny tučným písmem a *.

Podskupina s restenózou po PCI se od podskupiny bez restenózy statisticky významně lišila v délce původní léze koronární tepny, která byla intervenována (*tabulka 2*). Pacienti, kteří měli ošetřenu delší lézi, měli výskyt restenózy častější.

Diskuse

Riziko koronární restenózy je ovlivněno více faktory a zánětlivá odpověď cévních stěn na mechanické poškození hraje jen dílčí úlohu při jeho vzniku. Výběr jednotlivých zánětlivých biomarkerů nebyl náhodný.

C-reaktivní protein je nespecifický marker zánětlivé reakce. Jde o pentamerický protein, který je produkován v játrech. Zvýšená koncentrace CRP je považována za nezávislý kardiiovaskulární rizikový faktor. Vyšší koncentrace CRP korelují s výskytem klinických příhod nejen u pacientů s akutními koronárními syndromy, ale i u pacientů s chronickými formami ICHS.^{4–7} Úloha CRP a jeho prediktivní význam pro riziko budoucí restenózy nejsou zcela objasněny a v písemnictví jsou přítomna data, která si protirečí. Ferrante a spol. provedli metaanalýzu, do které bylo zahrnuto 2 747 pacientů z devíti studií. Hodnotili prediktivní význam stanovení CRP pro výskyt restenózy u pacientů s implantovaným kovovým stentem (bare-metal stent – BMS). V této metaanalýze byly vyšší hodnoty CRP spojeny s častějším výskytem restenózy u sledovaných pacientů.⁸ Naopak byly publikovány práce, které neprokázaly

Tabulka 3 Změny koncentrace biomarkerů v průběhu sledování

	Bez restenózy (n = 15) ¹	S restenózou (n = 12) ¹	p ²
hsCRP (mg/l)			
před procedurou	2,7 (0,6; 7,0)	4,0 (0,6; 22,1)	0,093
jeden měsíc po proceduře	1,2 (0,3; 21,3)	1,3 (0,3; 3,6) [#]	0,548
šest měsíců po proceduře	2,5 (0,4; 22,3)	1,2 (0,4; 6,7) [#]	0,347
sCD40L (μg/l)			
před procedurou	11,9 (2,0; 20,7)	11,0 (4,6; 19,4)	0,867
jeden měsíc po proceduře	8,3 (1,5; 16,0)	8,2 (4,7; 16,2)	0,829
šest měsíců po proceduře	11,8 (2,0; 18,2)	11,3 (3,8; 19,6)	0,905
MCP-1 (ng/l)			
před procedurou	270,2 (135,0; 758,9)	274,8 (127,2; 1 412,0)	0,683
jeden měsíc po proceduře	316,0 (127,0; 664,0)	338,0 (135,0; 1 608,0) [#]	0,648
šest měsíců po proceduře	311,1 (135,0; 638,0)	290,8 (169,1; 1 328,0)	0,755

MCP-1 – monocytární chemoatraktivní protein-1, sCD40L – solubilní ligand CD40, hsCRP – ultrasenzitivní C-reaktivní protein

¹ Pro popisnou statistiku bylo použito v případě spojitých dat mediánu a 5–95% percentilu; kategoriální data jsou popsána procentuálním zastoupením kategorií.

² Statistická významnost rozdílů spojitých dat byla hodnocena Mannovým-Whitneyho U-testem, významnost rozdílů v zastoupení kategorií Fisherovým přesným testem; jako hranice statistické významnosti je použito $p = 0,05$.

[#] Statisticky významný rozdíl v čase jednoho nebo šesti měsíců oproti koncentraci cytokinu před procedurou (Wilcoxonův párový test).

vztah mezi koncentracemi hsCRP a výskytem klinických příhod a restenózy u stentů BMS.^{9,10}

Ligand CD40 (známý také jako CD 154) je transmembránový protein, který byl primárně detekován na T-lymfocytech CD4+ a na aktivovaných trombocytech. Ligand CD40 existuje i jako biologicky aktivní cirkulující solubilní komponenta (sCD40L), kterou je možné stanovit v periferní plazmě. Hlavním zdrojem zvýšené koncentrace sCD40L jsou aktivované trombocyty (95 %). Zvýšená koncentrace sCD40L v periferní krvi je detekována u pacientů s akutními koronárními syndromy a jejich zvýšená koncentrace koreluje s jejich horší prognózou.^{11,12} Zvýšená koncentrace je detekována také u pacientů s hypercholesterolemií a diabetes mellitus.^{13,14} Interakce na úrovni CD40–CD40L hraje významnou roli v patogenezi aterosklerózy.¹⁵ S ohledem na klíčovou přítomnost systému CD40–CD40L v iniciaci zánětlivých procesů byla studována jeho úloha při vzniku restenózy po PCI. Již v době před zavedením stentů byla publikována data, která potvrdila prediktivní význam stanovení sCD40L pro výskyt budoucí restenózy.^{16,17} Tento význam v predikci rizika restenózy byl potvrzen i v nedávných studiích a stanovení sCD40L se zdá být slibným markerem budoucího rizika restenózy, a to nejen při použití stentů BMS, ale i lékových stentů (drug eluting stent – DES).^{18,19}

MCP-1 (monocytární chemoatraktivní protein-1) patří do rodiny tzv. β -chemokinů, které chemotakticky ovlivňují monocyty a T-lymfocyty. MCP-1 přitahuje cirkulující monocyty do tkání. Tvorba MCP-1 je indukována mnoha jinými zánětlivými cytokiny a růstovými faktory zvláště v monocitech, endoteliálních buňkách a buňkách hladkého svalstva.²⁰ Zvýšené koncentrace MCP-1 byly zjištěny u pacientů s infarktem myokardu, se srdečním selháním nebo po reperfuční léčbě. Zvýšené koncentrace MCP-1 byly detekovány na zvířecích modelech po balonkové angioplastice aterosklerotických lézí a jejich koncentrace korelovala s akumulací makrofágů v cévní lézi.²¹ MCP-1 je jeden z nejsilnějších faktorů, který vede k akumulaci mononukleárních v cévní stěně po cévním poranění (po PCI). Stark a spol. prokázali význam MCP-1 pro indukci intimální hyperplazie, která vedla k obliteraci venózních graftů.²² Cippoline a spol. ve své práci poprvé zdokumentovali prediktivní význam stanovení MCP-1 časné a opožděné po koronární angioplastice pro výskyt budoucí restenózy.²³ Podobně tomu bylo v práci Hokimota a spol., kteří prokázali pozitivní korelaci mezi časným i pozdním stanovením antigenu MCP-1 a výskytem restenózy po prosté balonkové angioplastice.²⁴ V novější práci Karabela a spol. neprokázali pozitivní korelaci mezi časným stanovením MCP-1 a výskytem restenózy u 89 pacientů s chronickými i akutními formami ICHS.²⁵ Prediktivní význam MCP-1 pro budoucí výskyt restenózy zůstává stále předmětem dalšího výzkumu.

Jsme si plně vědomi skutečnosti, že naše pilotní studie je limitována nízkým celkovým počtem zařazených pacientů a nemá dostatečnou statistickou sílu. Pro získání statisticky signifikantních výsledků by bylo zapotřebí do studie zahrnout více než sto pacientů, což nebylo v podmínkách našeho pracoviště možné. Výběr biomarkerů byl ovlivněn příznivými literárními daty i dílčími zkušenostmi autorů, kteří v dané problematice výsledky již publikovali. Je všeobecně známo, že skupina diabetiků je ohrožena rozvojem restenózy nejvíce, a proto jsme do našeho hodnocení zahrnuli právě tuto nejohroženější skupinu pacientů. Doposud byli ve zmiňovaných pracích zastoupeni diabetici jen určitým dílem. Práce, které by hodnotily význam biomarkerů v predikci restenózy jen u takto selektovaných pacientů, zatím chybějí. Výskyt angiografické restenózy byl v našem souboru poměrně veliký 44 % (12 pacientů), výskyt klinické restenózy byl detekován v 11 % (tři pacienti). Z toho vyplývá, že nalezení jednoduchého laboratorního markeru, který by pomohl časné po koronární angioplastice, nebo dokonce před angioplastikou odlišit pacienty s budoucím výskytem restenózy, je žádoucí, protože na pouhé klinické hodnocení se nelze zcela spolehnout. Přestože klinický význam koronární restenózy není tak naléhavý, jako je tomu u pacientů s akutním uzávěrem stentu při trombóze, dopad na kvalitu života a prognózu může být i u restenózy významný. Do našeho hodnoceného souboru jsme záměrně nezahrnuli pacienty po implantaci lékových stentů. Tato skutečnost byla ovlivněna dvěma faktory. Za prvé výskyt restenózy u stentů DES je významně menší než u stentů BMS, za druhé procento použití stentů DES na našem pra-

covišti bylo v roce 2007 a 2008 částečně negativně ovlivněno nepříznivými informacemi o častějším výskytu pozdních trombóz u stentů DES (studie BASKET-LATE, SCAAR). Použity byly standardní kovové stenty (nejčastěji Coroflex a Coroflex Blue firmy B-Braun). Podíl kobaltochromových stentů byl stejný v obou skupinách (33 %). Statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami byl v délce ošetřeného segmentu (15,5 mm vs. 22,8 mm; $p = 0,047$). U pacientů s restenózou byly použity delší stenty (14 vs. 18 mm; $p = 0,456$) s menším průměrem (3,5 vs. 3,0 mm; $p = 0,2$). Restenóza byla častější na ramus interventricularis anterior. V klinické intervenční kardiologii je délka ošetřovaného segmentu i výběr parametrů stentu obvykle odhadován. Abychom mohli všechny parametry, které byly odečteny z koronárního angiogramu, srovnávat, použili jsme ke zhodnocení všech intervenovaných segmentů metody QCA. Při srovnávání odhadovaných a měřených parametrů jednotlivých lézí bylo pro nás důležitým zjištěním, že hodnoty měřené pomocí QCA jsou obvykle nižší, než je tomu při odhadu, který používáme běžně v praxi. Proto jsou také rozdíly mezi průměrnými diametry měřeními QCA (2,2 vs. 2,1 mm) a použitým diametrem stentů (3,0 vs. 3,5 mm). Je možno diskutovat o způsobu zpracování krevních vzorků. V naší studii byly zamrazeny ihned po odběru a zpracovány až po nasbírání všech vyšetřovaných vzorků. Tato praxe byla stejná ve většině citovaných prací, které jsou na tomto poli v písemnictví publikovány. Pokud se podíváme na charakteristiku souboru, nebyl přítomen statisticky významný rozdíl mezi sledovanými ukazateli. Lze však vyzorovat, že podskupina pacientů s restenózou měla v anamnéze častěji prodělaný infarkt myokardu v minulosti a častěji podstupovala koronární intervenci již v minulosti. Jejich léze byly o něco komplexnější. Rozdíly v léčbě nebyly přítomny. Všichni pacienti byli léčeni statiny, inhibitory ACE nebo sartany. Všichni pacienti podstoupili stejnou duální antiagregační léčbu clopidogrelem a kyselinou acetylsalicylovou. Všichni pacienti měli uspokojivé hodnoty LDL cholesterolu. Pacienti, kteří měli restenózu, měli o něco horší kompenzaci diabetu. Koncentrace HbA_{1c} byly u pacientů bez restenózy 4,5 %, u pacientů s restenózou 5,5 % ($p = 0,256$), stejně tak tomu bylo u postprandiální glykemie 9,8 vs. 12,0 mmol/l ($p = 0,277$).

Závěr

V rámci pilotního projektu jsme na malém souboru neprokázali význam sérové koncentrace hsCRP, sCD40L a MCP-1 pro predikci in-stent restenózy u diabetiků 2. typu. Přesto lze na základě literárních údajů předpokládat, že stanovování těchto biomarkerů může být perspektivní. K upřesnění významu zánětlivých markerů na poli predikce restenózy bude nutný ještě další výzkum na větších souborech pacientů.

Literatura

1. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61–68.
2. Bourassa MG, Wilson JW, Detre KM, et al. Long-term follow-up of coronary angioplasty: the 1977–1981 National Heart, Lung and Blood Institute registry. *Eur Heart J* 1988;10(Suppl. G):36–41.
3. Mercado N, Boersma E, Wijns W, et al. Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis: a comparative analysis from the balloon-to-stent era. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:645–652.
4. Liuzzo G, Buffo A, Biasucci LM, et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 1998;98:2370–2376.
5. Bazzino O, Diaz R, Tajer C, et al. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA3. The ECLA Collaborative Group. *Am Heart J* 1999;137:322–331.
6. Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, et al. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:1595–1599.
7. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460–1465.
8. Ferrante G, Niccoli G, Biasucci LM, et al. Association between C-reactive protein and angiographic restenosis after bare metal stents: an updated and comprehensive meta-analysis of 2747 patients. *Cardiovasc Revasc Med* 2008;9:156–165.
9. Gomma AH, Hirschfield GM, Gallimore JR Jr, et al. Preprocedural inflammatory markers do not predict restenosis after successful coronary stenting. *Am Heart J* 2004;147:1071–1077.
10. Rittersma SZ, de Winter RJ, Koch KT, et al. Preprocedural C-reactive protein is not associated with angiographic restenosis or target lesion revascularization after coronary artery stent placement. *Clin Chem* 2004;50:1589–1596.
11. Heeschen C, Dimmler S, Hamm CW, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104–1111.
12. Yan JC, Wu ZG, Li L, et al. The clinical implications of increased expression of CD40L in patients with acute coronary syndromes. *Chin Med J* 2002;115:491–493.
13. Yan JC, Wu ZG, Li L, et al. The relation between expression of CD40-CD40 ligand system and serum cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia. *Chin Med J* 2004;117:1101–1103.
14. Yan JC, Wu ZG, Chen JM, et al. Upregulation of CD40-CD40L ligand system in patients with diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2004;339:85–90.
15. Phipps RP, et al. Atherosclerosis: the emerging role of inflammation and the CD40-CD40 ligand system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:6930–6932.
16. Cipollone F, Ferri F, Desideri G, et al. Preprocedural level of soluble CD40L is predictive of enhanced inflammatory response and restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 2003;108:2776–2782.
17. Turker S, Guner S, Akdeniz B, et al. Usefulness of preprocedural soluble CD40 ligand for predicting restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006;97:198–202.
18. L'Allier PL, Tardif JC, Grégoire J, et al. Sustained elevation of serum CD40 ligand levels one month after coronary angioplasty predicts angiographic restenosis. *Can J Cardiol* 2005;21:495–500.
19. Yan JC, Ding S, Liang Y, et al. Relationship between upregulation of CD40 system and restenosis in patients after percutaneous coronary intervention. *Acta Pharm Sin* 2007;28:339–343.
20. Rollins BJ. Monocyte chemoattractant protein-1: a potent regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease. *Mol Med Today* 1992;2:198–204.
21. Aiello RJ, Bourassa PA, Lindsey S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1518–1525.
22. Stark VK, Hoch JR, Warner TF, et al. Monocyte chemotactic protein-1 expression is associated with the development of vein graft intimal hyperplasia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1614–1621.
23. Cipollone F, Marini M, Fatia M, et al. Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:327–334.
24. Hokimoto S, Ogawa H, Saito T, et al. Increased plasma antigen levels of MCP-1 in patients with restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Jpn Circ J* 2000;64:831–834.
25. Karabela G, Adamopoulos S, Karavolias G, et al. Immunoinflammatory cascade activation and restenosis in stable and unstable angina patients undergoing coronary interventions. *Circulation* 2008;118:805–806.

Došlo do redakce 23. 8. 2010

Přijato 16. 9. 2010