

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wydział Lekarski II

Lekarz medycyny Małgorzata Ilnicka-Suckiel

**Korelacja stężenia osteoprotegeryny z nasileniem miażdżycy
tętnic wieńcowych u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi**

**The relation between the level of osteoprotegerin and the degree
of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary
syndromes**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Arkadiusz Derkacz

Poznań 2014

Rodzicom
dziękuję
za trud wychowania i edukacji



**INNOWACYJNA
GOSPODARKA**
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY
WE WROCŁAWI
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ
ROZWOJU REGIONALNEGO



Rozprawa doktorska jest częścią projektu "WroVasc – Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo – Naczyniowej", współfinansowanego przez Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego, w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka na lata 2007-2013 realizowanego w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu, Ośrodku Badawczo-Rozwojowym.



Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu
Ośrodek Badawczo – Rozwojowy
51-124 Wrocław, ul. Kamińskiego 73a

Projekt współfinansowany przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka na lata 2007-2013

tel. 71 32 70 456, fax. 71 32 54 556
e-mail: wrovasc@wssk.wroc.pl
www.wrovasc.pl, www.wssk.wroc.pl

Wykaz skrótów

- ALP – fosfataza zasadowa (ang. alkaline phosphatase)
- b-FGF – zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (ang. basic fibroblast growth factor)
- BMP – białka morfogenetyczne kości (ang. bone morphogenic protein)
- CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. coronary artery bypass graft)
- CACS – wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (ang. coronary artery calcium scoring)
- CAD – choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease)
- CAU – projekcja kaudalna, inaczej doogonowa (ang. caudal)
- CK-MB mass – masa/stężenie izoenzymu MB kinazy kreatynowej (ang. creatine kinase-MB mass)
- CT – tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
- Cx – gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej (ang. circumflex artery)
- eNOS – śródbłonkowa syntaza tlenu azotu (ang. endothelial nitric synthase)
- FMAD – rozszerzalność tętnicy ramiennej pod wpływem zwiększonego przepływu (ang. flow-mediated dilatation of the brachial artery)
- GRACE – w praktyce nie stosuje się polskiego tłumaczenia – „światowy rejestr ostrych zespołów wieńcowych” (ang. Global Registry of Acute Coronary Events)
- HU – jednostka Hounsfielda (ang. Hounsfield unit)
- IFN- γ – interferon γ
- IL-1 β – interleukina 1 β
- IVUS – ultrasonografia wewnątrzwieńcowa (ang. intravascular ultrasound)
- LBBB – blok lewej odnogi pęczka Hisa (ang. left bundle branch block)
- LAD – gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej (ang. left anterior descending artery)
- LAO – projekcja lewa przednia skośna (ang. left anterior oblique)
- LCA – lewa tętnica wieńcowa (ang. left coronary artery)
- LM – pień lewej tętnicy wieńcowej (ang. left main)
- LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. left ventricular ejection fraction)
- MCP-1 – białko chemotaktyczne monocytów typu 1 (ang. monocyte chemoattractant protein 1)
- MMP – metaloproteinazy (ang. matrix metalloproteinases)
- M-CSF – czynnik stymulujący kolonie monocytów (ang. macrophage colony-stimulating factor)
- NK – komórki „naturalni zabójcy” (ang. natural killer)
- NO – tlenek azotu (ang. nitric oxide)

NSTE-ACS – ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST (ang. non-ST elevation acute coronary syndrome)

NSTEMI – zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. non-ST elevation myocardial infarction)

OPG – osteoprotegeryna (ang. osteoprotegerin)

oxLDL – utlenione cząsteczki LDL (ang. oxidized LDL)

PCI – przezskórne interwencje wieńcowe (ang. percutaneous coronary intervention)

PDA – gałąź tylna zstępująca (ang. posterior descending artery)

PDGF – płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. platelet-derived growth factor)

PF4 – czynnik płytkowy 4 (ang. platelet factor 4)

PL – gałąź tylnoboczna (ang. right postero-lateral branch)

QCA – ilościowa angiografia wieńcowa (ang. quantitative coronary angiography)

RANK – receptor aktywujący czynnik jądrowy kappab (ang. receptor activator of nuclear factor kappab)

RANKL – ligand dla receptora aktywującego czynnik jądrowy kappab (ang. receptor activator of nuclear factor kappab ligand)

RCA – prawa tętnica wieńcowa (ang. right coronary artery)

SMCs – komórki mięśni gładkich (ang. smooth muscle cells)

SOR – szpitalny oddział ratunkowy

STEMI – zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. ST segment elevation myocardial infarction)

TGF- β – transformujący czynnik wzrostu β (ang. transforming growth factor β)

TIMI – brak polskiego tłumaczenia, w tłumaczeniu dosłownym „tromboliza w zawale serca” (ang. Thrombolysis In Myocardial Infarction)

TNF- α – czynnik martwicy nowotworów α (ang. tumor necrosis factor α)

TNFR – rodzina białek związanych z receptorem TNF (ang. tumour necrosis factor receptor superfamily)

TLR – receptory Toll-podobne (ang. toll-like receptors)

TRAIL – ligand czynnika martwicy nowotworu indukujący apoptozę (ang. TNF-related apoptosis-inducing ligand)

UA – dławica piersiowa niestabilna (ang. unstable angina)

VCAM-1 – naczyniowa cząstka adhezyjna 1 (ang. vascular cell adhesion molecule)

VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

1. Wstęp	9
1.1. Miażdżyca	9
1.1.1. Miażdżyca – wstęp	9
1.1.2. Patogeneza miażdżycy	10
1.2. Osteoprotegeryna	15
1.2.1. Osteoprotegeryna – wstęp	15
1.2.2. Rola OPG w chorobach sercowo-naczyniowych	16
1.2.3. Ekspresja układu RANKL/RANK/OPG	16
1.2.4. OPG a wapnienie naczyń	17
1.2.5. Przeciwmiażdżycowe działanie OPG	17
1.2.6. Promiażdżycowe działanie OPG	17
1.3. Ostre zespoły wieńcowe	18
2. Cel pracy	21
3. Materiał i metoda	22
3.1. Badana grupa	22
3.2. Metodyka oznaczenia stężenia osteoprotegeryny.....	24
3.2.1. Uzyskiwanie osocza krwi.....	24
3.2.2. Metody immunoenzymatyczne	24
3.2.3. Ocena poziomu osteoprotegeryny w osoczu krwi	25
3.3. Metodyka oceny miażdżycy tętnic wieńcowych	26
3.3.1. Angio-TK tętnic wieńcowych	26
3.3.2. Koronarografia	27
3.4. Metody statystyczne	29
4. Wyniki	30
4.1. Charakterystyka kliniczna i badania laboratoryjne	30
4.2. Koronarografia i tomografia komputerowa	33
4.2.1. Koronarografia i tomografia komputerowa w grupie badanej	33
4.2.2. Koronarografia i tomografia komputerowa w grupie kontrolnej	33
4.3. Wyniki obserwacji 6-miesięcznej	34

4.4. Związek między stężeniem OPG a poszczególnymi danymi demograficznymi, danymi klinicznymi, wynikami laboratoryjnymi, czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jednostkami chorobowymi i zwężeniami w tętnicach wieńcowych	35
4.4.1. Związek między stężeniem OPG a wiekiem	35
4.4.2. Związek między stężeniem OPG a płcią	36
4.4.3. Związek między stężeniem OPG a BMI	37
4.4.4. Związek między stężeniem OPG a skalą Antmana	38
4.4.5. Związek między stężeniem OPG a skalą GRACE	40
4.4.6. Związek między stężeniem OPG a klirensiem kreatyniny	44
4.4.7. Związek między stężeniem OPG a CRP	45
4.4.8. Związek między stężeniem OPG a nadciśnieniem tętniczym	46
4.4.9. Związek między stężeniem OPG a cukrzycą typu 2	47
4.4.10. Związek między stężeniem OPG a hipercholesterolemią	49
4.4.11. Związek między stężeniem OPG a paleniem tytoniu	50
4.4.12. Związek między stężeniem OPG a wskaźnikiem uwapnienia tętnic wieńcowych.....	51
4.4.13. Związek między stężeniem OPG a zwężeniami tętnic wieńcowych w ocenie angio-TK tętnic wieńcowych w przedziałach <50% i ≥50%	52
4.4.14. Związek między stężeniem OPG a ilościowym zwężeniem tętnicy wieńcowej w ocenie angio-TK tętnic wieńcowych	53
4.4.15. Związek między stężeniem OPG a zwężeniami w tętnicach wieńcowych w koronarografii w przedziałach: <50%, 50-70% i >70%	54
4.4.16. Związek między stężeniem OPG a ilościowym zwężeniem tętnicy wieńcowej w koronarografii.....	55
4.4.17. Związek między stężeniem OPG a jakimkolwiek zwężeniem tętnic wieńcowych zarówno w ocenie angio-TK tętnic wieńcowych jak i koronarografii	56
4.4.18. Związek między stężeniem OPG a sposobem rewaskularyzacji (PCI vs CABG) i brakiem rewaskularyzacji	57
4.4.19. Związek między stężeniem OPG a sposobem rewaskularyzacji (PCI lub CABG) i brakiem rewaskularyzacji	58
4.4.20. Niezależny wpływ stężenia OPG na zwężenie tętnic wieńcowych	59
4.4.21. Niezależny wpływ stężenia OPG na ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego (rehospitalizacji) w obserwacji 6-miesięcznej	61
5. Omówienie wyników i dyskusja	62
6. Wnioski	70

7. Streszczenie	71
8. Summary	73
9. Literatura	75
10. Załączniki	86
10.1. Załącznik 1 – Źródła zwiększonego stężenia OPG we krwi	86
10.2. Załącznik 2 - Skala GRACE.....	87
10.3. Załącznik 3 – Kalkulator GRACE RSC Score	88
10.4. Załącznik 4 - Antmana (TIMI Risk Score).....	89
10.5. Załącznik 5 - Podział tętnic wieńcowych na 17 segmentów	90
10.6. Załącznik 6 - Schematyczny rysunek tętnic wieńcowych	91
10.7. Załącznik 7 - Skala TIMI przepływu w nasierdziowych tętnicach wieńcowych.....	93
10.8. Załącznik 8 - Skala Agatstona	94
10.9. Załącznik 9 - Informacja dla pacjenta i formularz świadomej zgody na wykonanie badania tomografii komputerowej w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym Ośrodka Badawczo-Rozwojowym we Wrocławiu	95
10.10. Załącznik 10 - Opinia Komisji Bioetycznej	100

1. Wstęp

1.1. Miażdżyca

1.1.1. Miażdżyca – wstęp

Współczesna koncepcja miażdżycy definiuje ten stan jako przewlekłą chorobę zapalną ściany tętnicy z tworzeniem zapalnych nacieków, gromadzeniem lipidów i włóknieniem, w konsekwencji prowadząc do zwężenia światła naczynia [1, 2, 3, 4]. Przez wieki ewoluowały poglądy na temat etiologii i patogenezy miażdżycy. Karl von Rokitansky w 1852 r. zaproponował teorię inkrustacyjną, głoszącą, iż do rozwoju miażdżycy prowadzą zaburzenia krzepnięcia krwi i tworzenie przyściennych zakrzepów, które zwężają światło tętnicy. W roku 1856 Rudolf Virchow wysunął teorię infiltracyjną, w myśl której krążące we krwi elementy, w tym lipidy, przenikają do ściany naczynia, wtórnie prowadząc do zmian zakrzepowych; w swojej teorii zwrócił także uwagę na możliwość występowania komponenty zapalnej towarzyszącej miażdżycy – infiltracja ściany naczyniowej przez komórki indukujące proces zapalny. W kolejnych latach istotny wkład w rozwój wiedzy na temat miażdżycy mieli między innymi Nikołaj Aniczkow, który w 1913 r. odkrył komórki piankowate i wysunął hipotezę o zasadniczej roli cholesterolu w patogenezie miażdżycy oraz Russell Ross i John Glomset, którzy w latach 70. XX w. zaproponowali teorię „response to injury” („odpowiedź na uszkodzenie”), mówiącą o proliferacji komórek błony mięśniowej naczynia i ich migracji do błony wewnętrznej w odpowiedzi na uszkodzenie ściany tętnicy. W następnych latach Ross i współpracownicy wysunęli obowiązującą obecnie teorię o charakterze przewlekłego zapalenia w odpowiedzi na uszkodzenie śródbłonna [2, 5]. Miażdżyca jest zatem nieustannie toczącym się procesem zapalnym podlegającym modyfikacji przez różne czynniki regulacyjne [6, 7].

Miażdżyca, w zależności od łożyska naczyniowego, które obejmuje, jest przyczyną wielu chorób sercowo-naczyniowych, tj. choroby wieńcowej, udaru niedokrwiennego mózgu, przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. Według Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) choroby sercowo-naczyniowe są wiodącą przyczyną zgonów na świecie. W 2008 r. odnotowano 17,3 milionów zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym 7,3 miliony zgonów z powodu zawału mięśnia sercowego i 6,2 miliony zgonów z powodu udaru mózgu [8]. WHO prognozuje, iż do 2030 r. corocznie będzie umierać 23 miliony ludzi z powodu chorób sercowo-naczyniowych [9]. W Polsce liczba

zgonów na 100 tysięcy mieszkańców wynosi 122,4 osoby z powodu choroby wieńcowej i 60,8 osób z powodu chorób naczyniowo-mózgowych [8].

Objawy kliniczne miażdżycy występują głównie po 50 roku życia, jednak choroba ta pojawia się już u dzieci, początkowo pod postacią nacieczeń tłuszczowych w ścianie tętnicy („fatty streaks”), które mogą ustępować lub się nasilać, ostatecznie prowadząc do powstania dojrzałych blaszek miażdżycowych („atheroma”). W badaniu ultrasonografii wewnątrzwieńcowej (intravascular ultrasound, IVUS) u nastoletnich Amerykanów, wykazano patologiczne pogrubienie ściany tętnic wieńcowych u 17% badanych [10]. W wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym przez WHO (18 ośrodków w 15 krajach z różnych regionów świata) wśród dzieci i młodych dorosłych w wieku 5-34 lat, stwierdzono pierwsze zmiany miażdżycowe już we wczesnym dzieciństwie [11].

1.1.2. Patogeneza miażdżycy

Proces powstawania miażdżycy składa się z kilku etapów, a we wszystkich biorą udział złożone mechanizmy regulacyjne. Ogólnie można wyróżnić następujące stadia: uszkodzenie śródbłonna, adhezję a następnie przenikanie leukocytów do ściany tętnicy, aktywację procesów immunologicznych, przemianę monocytów, migrację i proliferację komórek mięśni gładkich, akumulację macierzy pozakomórkowej, apoptozę komórek, aktywację krzepnięcia, neowaskulogenezę oraz wapnienie blaszki miażdżycowej [12].

Uszkodzenie śródbłonna. Procesem zapoczątkowującym kaskadę zdarzeń jest uszkodzenia śródbłonna, które może być czynnościowe lub strukturalne, a w istocie polega na zmniejszeniu syntezy substancji wazodylatacyjnych, głównie tlenku azotu (nitric oxide, NO) przez śródbłonkową syntazę tlenku azotu (endothelial nitric oxide synthase, eNOS). Głównym aktywatorem eNOS jest wzrost sił ścinających („shear stress”) [13, 14], a także liczne cytokiny i mediatory: bradykinina, histamina, adenozyina, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor, VEGF), trombina, substancja P, czynnik natriuretyczny A, serotonina. NO hamuje proliferację mięśni gładkich, syntezę macierzy pozakomórkowej oraz działa przeciwzapalnie poprzez hamowanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych. Nadmierna eliminacja NO wskutek wzmożonej produkcji wolnych rodników tlenowych jest najważniejszym mechanizmem związanym z dysfunkcją śródbłonna. Inną substancją rozszerzającą tętnice produkowaną przez śródbłonek jest prostacyklina PGI₂, która ponadto zapobiega tworzeniu agregatów płytkowych. Działanie wazodylatacyjne jest warunkowane równowagą między PGI₂ a tromboksanem A₂. Udział w naczyniorozszerzającej funkcji śródbłonna mają również śródbłonkowe czynniki

hiperpolaryzujące, które aktywują zależne od wapnia kanały potasowe, zwiększając transport jonów potasu do wnętrza komórek mięśni gładkich ściany naczyń, co powoduje szybszą depolaryzację i dłuższe utrzymanie mięśniówki w fazie rozkurczu. Dysfunkcja śródbłonna, oprócz zmniejszenia produkcji substancji rozszerzających, wiąże się z nadmiernym wytwarzaniem substancji kurczących naczyń: endoteliny, prostanoidów oraz prowadzi do konwersji w obrębie śródbłonna angiotensyny I do angiotensyny II, co doprowadza do skurczu naczyń, aktywacji płytek i adhezji leukocytów [12].

Adhezja i przenikanie leukocytów. Pod wpływem zwiększonych sił ścinających dochodzi do wzmożonej ekspresji adhezyn, głównie naczyniowej cząstki adhezyjnej 1 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1), z którą za pomocą liganda łączą się jedynie monocyty i limfocyty T. Ekspresja VCAM-1 jest indukowana przez utlenione cząsteczki LDL (oxidized LDL, oxLDL) oraz cytokiny prozapalne, takie jak interleukina 1 β (IL-1 β) i czynnik martwicy nowotworów α (tumor necrosis factor α , TNF- α). Monocyty i limfocyty T przechodzą przez połączenia między komórkami śródbłonna drogą diapedezy przy udziale chemokin, głównie białka chemotaktycznego monocytów typu 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1), a następnie przez błonę podstawną (zjawisko transmigracji) przy udziale metaloproteinaz oraz katepsyn, które degradują białka błony podstawnej, tj. kolagen typu IV, lamininę i fibronektynę [15, 16].

Aktywacja mechanizmów immunologicznych. Mechanizmy immunologiczne zachodzące w procesie miażdżycy są zarówno promiażdżycowe i przeciwmiażdżycowe. Najważniejszymi antygenami odpowiedzi immunologicznej są oxLDL oraz białka szoku cieplnego (heat-shock proteins, HSP) występujące na powierzchni śródbłonna, makrofagów i komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej [12]. HSP chronią inne białka przed niekorzystnymi czynnikami, jak mechaniczne uszkodzenie czy zakażenie. Obecność przeciwciał przeciwko HSP60 wiąże się z nasileniem miażdżycy. Z odpowiedzią immunologiczną związane są również receptory Toll-podobne (Toll-like receptors, TLR), występujące na makrofagach i śródbłonnku, które wiążą antygeny – oxLDL, HSP60, lipopolisacharydy i inne ligandy, prowadząc do wytwarzania prozapalnych cytokin, białek adhezyjnych, reaktywnych form tlenu, metaloproteinaz, a także NO i endoteliny 1 [12].

W rozwoju miażdżycy dominuje odpowiedź komórkowa z udziałem komórek Th1 i mediatorów: IL-1, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- γ i TNF- α ; nad odpowiedzią humoralną związaną z komórkami Th2 i mediatorami: IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13. We wczesnych zmianach miażdżycowych występują komórki „naturalni zabójcy” (natural killer, NK), które rozpoznają

antygeny lipidowe, a ich aktywacja nasila miażdżycę. Działanie komórek B może sprzyjać miażdżycy jak i działać przeciwmiażdżycowo.

Przemiana monocytów. Proces ten polega na przemianie monocytów w makrofagi, a te w komórki piankowate. Monocyty w błonie wewnętrznej przekształcają się w makrofagi pod wpływem czynnika stymulującego kolonie monocytów (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) wytwarzanego przez komórki śródbłonka oraz komórki mięśni gładkich ściany tętnicy. Następnie, pod śródbłonkiem, dochodzi do przyswojenia zmodyfikowanych lipoprotein przez makrofagi, czyli przekształcenia makrofagów w komórki piankowate - zawierające cholesterol w swojej cytoplazmie. Udział w tworzeniu tych komórek mają receptory zmiatające („scavenger receptors”), które wychwytyją oxLDL i pośredniczą w ich internalizacji przez makrofagi. Makrofagi nasilają proces zapalny w ścianie naczynia poprzez uwalnianie cytokin i czynników wzrostu.

Do tego momentu rozwoju miażdżycy występują opisane powyżej nacieczenia tłuszczowe („fatty streaks”), które są zbudowane z komórek piankowatych i nielicznych limfocytów T, nie wykazując cech włóknienia. Zmiany takie, spotykane w dzieciństwie, mogą jeszcze ulec całkowitej regresji.

Migracja i proliferacja komórek mięśni gładkich. Gromadzenie macierzy pozakomórkowej. Na tym etapie dochodzi do przekształcenia zmiany miażdżycowej w blaszkę miażdżycową warunkowanej przenikaniem komórek mięśni gładkich (smooth muscle cells, SMCs) z błony środkowej do błony wewnętrznej. Proces ten jest regulowany przez płytkopochodny czynnik wzrostu (platelet-derived growth factor, PDGF), endotelinę 1, trombinę i angiotensynę II. SMCs w błonie wewnętrznej wykazują fenotyp zbliżony do płodowego. SMCs produkują cytokiny prozapalne, zwłaszcza IL-1 i TNF- α , a co najważniejsze białka macierzy pozakomórkowej – kolagen typu I i III, proteoglikany i elastynę. Ich gromadzenie w blaszce miażdżycowej wynika z zaburzonej równowagi między ich syntezą a rozkładem enzymatycznym. Za degradację białek macierzy pozakomórkowej odpowiadają metaloproteinazy (matrix metalloproteinases, MMP), produkowane przez SMCs oraz komórki piankowate. Zwiększoną aktywność niektórych typów MMP obserwuje się na brzegu rdzenia lipidowego makrofagów oraz na brzegu blaszek miażdżycowych. Inhibitory metaloproteinaz wykazują zmniejszoną ekspresję w obrębie blaszki, co sprzyja jej progresji. Do innych enzymów degradujących białka macierzy należą: elastaza neutrofilowa, katepsyny i proteazy cysteinowe.

Białka macierzy pełnią przeciwstawne funkcje- z jednej strony nasilają proces zapalny toczący się w blaszce (proteoglikany), z drugiej stabilizują blaszkę miażdżycową tworząc włóknistą czapkę chroniącą przed uszkodzeniami mechanicznymi (kolagen i elastyna).

Apoptoza. Apoptoza, czyli zaprogramowana śmierć komórki, dotyczy wszystkich komórek znajdujących się w obrębie blaszki miażdżycowej [12]. Proces ten prowadzi do powstania rdzenia tłuszczowego, który zawiera wolny pozakomórkowy cholesterol i obumierające komórki piankowe. Komórki apoptotyczne nasilają toczący się proces zapalny w blaszce i są wysoce trombogene. To wszystko przyczynia się do niestabilności blaszki.

Aktywacja krzepnięcia. W aktywacji krzepnięcia biorą udział głównie płytki krwi, fibrynogen i fibryna. W początkowym etapie, jeszcze przed aktywacją płytek, dochodzi do tzw. toczenia się płytek („rolling”) po powierzchni śródbłonna. Zachodzi to w warunkach np. zwiększonych sił ścinania i nie jest to trwałe połączenie płytki ze śródbłonkiem. Kolejny etap polega na trwałym połączeniu dzięki glikoproteinie β_3 . Na powierzchni płytki dochodzi do ekspresji selektyny P, co prowadzi do uwalniania cytokin aktywujących śródbłonek. Płytki uwalniają liczne chemokiny, np. czynnik płytkowy 4 (platelet factor 4, PF4), które prowadzą do chemotaksji leukocytów, przemiany monocytów w makrofagi i wychwytu oxLDL przez makrofagi. Płytki wytwarzają czynniki wzrostu (PDGF, TGF- β), które pobudzają proliferację SMCs, białek układu krzepnięcia i fibrynolizy. MMP produkowane przez płytki degradują białka macierzy pozakomórkowej. Fibrynogen i fibryna są obecne już w początkowych stadiach rozwoju zmian miażdżycowych a ich ilość rośnie wraz z rozwojem blaszki. Fibryna pobudza proliferację SMCs, zaś produkty jej rozpadu hamują proliferację SMCs [12].

Neoangiogeneza. W blaszce miażdżycowej tworzą się nowe drobne, kruche naczynia powstające z *vasa vasorum* przydanki i błony środkowej. Neoangiogeneza zachodzi głównie pod wpływem VEGF produkowanego przez makrofagi i komórki T. Najwięcej nowych naczyń skupia się wokół martwiczego jądra blaszki. Naczynia są kruche, wskutek czego często dochodzi do wylewów krwi do wnętrza blaszki, co prowadzi do jej powiększania oraz akumulacji wolnego cholesterolu pochodzącego z błon erytrocytów.

Wapnienie. Wapnienie blaszki miażdżycowej nie zawsze występuje - jego obecność świadczy o miażdżycy, natomiast brak zwapnień nie wyklucza obecności blaszek miażdżycowych. Ogniska zwapnień zbudowane są z hydroksyapatytu i białek macierzy, głównie kolagenu typu I. Rozważa się pasywny i aktywny mechanizm wapnienia, przy czym obecnie naukowcy skłaniają się ku teorii wapnienia aktywnego [17]. Mechanizm aktywny wiąże się z obecnością w blaszkach miażdżycowych komórek podobnych do komórek układu kostnego –osteoblastów, osteoklastów i chondrocytów, które powstają z multipotencjalnych

komórek ściany naczynia. Komórki te wytwarzają białka morfogenetyczne kości sprzyjające kalcyfikacji (bone morphogenic protein, BMP). Osteopontyna (osteopontin, OPN) obecna w blaszkach, hamuje wapnienie blaszek i sprzyja rozpuszczaniu złogów wapnia. W blaszkach występują również osteoprotegeryna (osteoprotegerin, OPG), hamująca powstawanie osteoklastów.

Niniejsza praca poświęcona jest korelacji stężenia osteoprotegeryny, potencjalnego biomarkera choroby niedokrwiennej serca, z miażdżycą tętnic wieńcowych.

1.2. Osteoprotegeryna

1.2.1. Osteoprotegeryna - wstęp

Osteoprotegeryna jest białkiem odkrytym w 1997 r. przez trzy niezależne zespoły badawcze – 2 amerykańskie ośrodki pod przewodnictwem Simoneta [18] i Tan'a [19] oraz przez japońskich badaczy, którymi kierował Tsuda [20]. OPG jest kodowana przez gen TNFRSF11B znajdujący się na chromosomie 8 [21]. Jest to glikoproteina składająca się z 401 aminokwasów należąca do rodziny białek związanych z receptorem TNF (tumour necrosis factor receptor superfamily, TNFR). OPG występuje pod postacią monomeru o masie cząsteczkowej 60 kDa lub homodimeru (120 kDa) i składa się z 7 domen połączonych ze sobą mostkami disiarczkowymi. Białko produkowane jest przez osteoblasty, komórki o zróżnicowaniu osteoblastycznym, a także komórki śródbłonna i SMCs [22]. Komórki śródbłonna produkują OPG pod wpływem stymulacji TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , aktywowanej integryny α V β 3, natomiast SMCs wytwarzają OPG pod wpływem TNF- α , IL-1 β , PDGF, zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (basic fibroblast growth factor, b-FGF) i angiotensyny II [22]. W komórkach śródbłonna OPG jest związana z czynnikiem von Willebranda i zlokalizowana w ziarnistościach wydzielniczych – w ciałkach Weibel-Palade [22].

OPG jest składową osi ligand dla receptora aktywującego czynnik jądrowy kappa B/receptor aktywujący czynnik jądrowy kappa B/osteoprotegeryna (receptor activator of nuclear factor κ B ligand/receptor activator of nuclear factor κ B/osteoprotegerin; RANKL/RANK/OPG), głównego układu regulującego metabolizm kostny, warunkującego równowagę między kościotworzeniem zależnym od osteoblastów a resorpcją kości zależną od osteoklastów [23]. RANKL jest produkowany przez osteoblasty, zaś w układzie naczyniowym przez limfocyty T znajdujące się w zmianach miażdżycowych i aktywowane komórki śródbłonna, natomiast RANK poza ekspresją na prekursorach osteoklastów, znajduje się na komórkach dendrytycznych [24].

OPG pełni funkcję receptora pułapki dla RANKL, przez co uniemożliwia połączenie się RANKL z RANK na prekursorach osteoklastów, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania różnicowania prekursorów w dojrzałe osteoklasty, skutkując zahamowaniem resorpcji kości [23]. OPG jest także receptorem pułapkowym dla liganda czynnika martwicy nowotworu indukującego apoptozę (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) [25]. TRAIL występuje w zdrowych naczyniach oraz w blaszkach miażdżycowych, przyłączając

się do swojego receptora DR4 lub DR5, indukuje apoptozę makrofagów i limfocytów [25]. [Załącznik 1].

1.2.2. Rola OPG w chorobach sercowo-naczyniowych

W ostatnich latach wiele badań wykazało korelację między osteoporozą a schorzeniami układu sercowo-naczyniowego związanymi z miażdżycą, zwłaszcza z wapnieniem naczyń [26, 27], wobec czego poszukuje się szlaków mogących łączyć patologie w obu układach.

Do tej pory nie jest jasne czy OPG pełni funkcję pro- czy przeciwmiażdżycową. Dane na ten temat są sprzeczne [28]. Badania wykazują, że OPG nie jest jedynie markerem, lecz również mediatorem w układzie sercowo-naczyniowym, biorąc udział w kalcyfikacji, odpowiedzi zapalnej i apoptozie komórek [28].

Na modelach zwierzęcych wykazano, że OPG hamuje wapnienie naczyń [29, 30], co przemawia za jej działaniem przeciwmiażdżycowym. Natomiast w większości badań klinicznych na ludziach stwierdzono podwyższone stężenie OPG u pacjentów ze zwapnieniem naczyń w przebiegu choroby wieńcowej, chorobą wieńcową (coronary artery disease, CAD) [31, 32, 33], udarem mózgu [34, 35] oraz związek z przyszłymi niekorzystnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi [36]. Może to odzwierciedlać rolę OPG zarówno jako markera uszkodzenia ściany naczynia, jak i mediatora mogącego brać udział w ograniczeniu a także progresji miażdżycy.

Ponadto u osób bez chorób sercowo-naczyniowych OPG dodatnio koreluje z uznanymi czynnikami ryzyka tych chorób, tj. z wiekiem, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią czy paleniem tytoniu [37].

1.2.3. Ekspresja układu RANKL/RANK/OPG

Na poziomie komórkowo-tkankowym w układzie sercowo-naczyniowym OPG lokalizuje się na brzegach zwapniałych obszarów neointymy, podczas gdy RANKL jest obecny tylko w macierzy pozakomórkowej [38]. Co istotne, w obszarze wokół zwapnień dochodzi również do zwiększonej apoptozy komórek, w której uczestniczą OPG i TRAIL [39]. Nadmierną ekspresję OPG obserwuje się w kardiomiocytach pacjentów z niewydolnością serca na tle kardiomiopatii niedokrwiennej i rozstrzeniowej [40]. Układ RANKL/RANK/OPG jest wykrywany w zwiększonej ilości w skrzeplinach, w miejscu pękniętej blaszki miażdżycowej [41]. Zwiększona ekspresja RANKL na limfocytach T w niestabilnych blaszkach [41] oraz zwiększone stężenie OPG u pacjentów z objawową miażdżycą tętnic szyjnych (tj. z ogniskowymi objawami neurologicznymi w ciągu ostatnich 6

tygodni) [42], mogą świadczyć o istotnym udziale osi RANKL/RANK/OPG w destabilizacji blaszki miażdżycowej.

Ponadto OPG jest wykrywana w błonie środkowej tętnic w przypadku stwardnienia tętnic Mönckeberga, które jest procesem zwyrodnieniowym [39], a także w błonie środkowej aorty u chorych z cukrzycą [43].

1.2.4. OPG a wapnienie naczyń

W procesie wapnienia dochodzi do włączenia kryształów wapnia przez makrofagi, co stymuluje wytwarzanie cytokin prozapalnych, np. TNF- α , w dalszym etapie sprzyjających wapnieniu naczyń poprzez aktywowanie fosfatazy zasadowej (alkaline phosphatase, ALP), enzymu niezbędnego w procesie mineralizacji kości. Jednocześnie TNF- α pobudza SMCs i komórki śródbłonna do produkcji OPG, co uważa się za mechanizm ochronny, który miałby przeciwdziałać kalcyfikacji i apoptozie komórek w blaszce miażdżycowej [28].

1.2.5. Przeciwmiażdżycowe działanie OPG

Działanie przeciwmiażdżycowe OPG upatruje się w łączeniu OPG z RANKL i TRAIL i blokowaniu szlaków sygnałowych, w których biorą udział oba ligandy, prowadząc w konsekwencji do stabilizacji blaszki miażdżycowej poprzez: hamowanie apoptozy komórek śródbłonna i SMCs, działanie przeciwzapalne oraz hamowanie wapnienia ściany naczynia (pasywne wapnienie oraz aktywne za pośrednictwem ALP) [44].

1.2.6. Promiażdżycowe działanie OPG

Nasilenie procesu miażdżycowego przez OPG wiąże się również z mediatorami RANKL i TRAIL oraz MMP. Wiązanie TRAIL przez OPG hamuje zależną od TRAIL indukcję proliferacji komórek śródbłonna, co sprzyja przenikaniu przez leukocyty ściany naczynia i powoduje uszkodzenie śródbłonna [45]. Blokując TRAIL, OPG zmniejsza apoptozę niekorzystnych zapalnych komórek, które infiltrują blaszkę miażdżycową [46]. Poprzez łączenie OPG z RANKL, zahamowane są zależne od RANKL wewnątrzkomórkowe szlaki prowadzące do syntezy NO w komórkach śródbłonna, powodując dysfunkcję śródbłonna [46]. OPG stymuluje ekspresję MMP przez SMCs i monocyty, co prowadzi do degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej i bierze udział w destabilizacji blaszki miażdżycowej [41]. OPG nasila ekspresję czynników adhezyjnych, przyczyniając się do infiltracji ściany naczynia przez monocyty i leukocyty [47].

1.3. Ostre zespoły wieńcowe

Miażdżyca tętnic wieńcowych jest przyczyną choroby wieńcowej. Można wyróżnić kilka postaci CAD: bezobjawowe niedokrwienie mięśnia sercowego, stabilną dławicę piersiową, ostre zespoły wieńcowe, niewydolność serca i nagły zgon sercowy [48]. Ostre zespoły wieńcowe w zależności od zmian odcinka ST i dodatnich wyników markerów martwicy kardiomiocytów, dzielimy na: ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST (non-ST elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS), do których należy dławica piersiowa niestabilna (unstable angina, UA) oraz zawał serca bez uniesienia odcinka ST (non-ST elevation myocardial infarction, NSTEMI), a także zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ST-elevation myocardial infarction, STEMI) [48]. Aktualnie obowiązująca definicja zawału serca precyzuje, kiedy należy rozpoznać zawał serca; według wytycznych jest to: dynamiczna zmiana (wzrost lub spadek) stężenia biomarkera sercowego (preferowane troponiny sercowe), przy co najmniej jednej wartości powyżej 99. centyla górnej granicy wartości referencyjnej oraz jedno z następujących zmian: objawy niedokrwienia; lub nowe zmiany odcinka ST-załamka T (ST-T) lub nowy blok lewej odnogi pęczka Hisa (left bundle branch block, LBBB); lub obecność nowych patologicznych załamków Q w EKG; lub wykazanie w badaniach obrazowych nowych odcinkowych zaburzeń kurczliwości lub nowy ubytek żywotności mięśnia sercowego; lub stwierdzenie skrzepliny w tętnicy wieńcowej w angiografii lub autopsji [49]. Zmiany w zapisie EKG w przypadku zawału serca STEMI charakteryzuje przetrwałe uniesienie odcinka ST (trwające powyżej 20 min) [50]. W grupie NSTEMI-ACS zmiany w zapisie EKG obejmują przetrwałe lub przemijające obniżenie odcinka ST, przemijające (poniżej 20 min) uniesienie odcinka ST, odwrócenie załamka T, płaski załamek T, rzekomą normalizację załamka T lub nie stwierdza się żadnych nieprawidłowości w spoczynkowym elektrokardiogramie [48], natomiast badaniem różnicującym pomiędzy dwiema postaciami NSTEMI-ACS jest oznaczenie biomarkerów – w NSTEMI stwierdza się dodatni wynik markerów uszkodzenia miokardium, natomiast w UA wynik ten jest ujemny [48]. Postępowanie w obu grupach – STEMI i NSTEMI-ACS różni się zasadniczo [48,50].

Patofizjologię ostrych zespołów wieńcowych bardzo trafnie określają wytyczne dotyczących NSTEMI-ACS: „Ostre zespoły wieńcowe są zagrażającym życiu przejawem miażdżycy. Są one zwykle wywołane nagłym krytycznym zmniejszeniem przepływu krwi będącym następstwem ostrej zakrzepicy tętnicy wieńcowej spowodowanej pęknięciem lub erozją blaszki miażdżycowej, której może, lecz nie musi, towarzyszyć kurcz naczyń.” [48]. W niewielkim procencie (6-12%) ostre zespoły wieńcowe są wywołane inną przyczyną niż

miażdżycy: zapaleniem tętnic (zwykle w przebiegu chorób układowych), urazem, rozwarstwieniem ściany naczynia, wadami wrodzonymi (np. anomalie dotyczące odejścia tętnic wieńcowych od aorty), wrodzonymi lub nabytymi stanami nadkrzepliwości, embolizacją, używaniem kokainy lub nadużywaniem alkoholu [12, 48].

Częstość występowania NSTEMI-ACS przewyższa częstość incydentów STEMI [12, 51]. Chorzy z UA stanowią 30-44%, a z NSTEMI 21-30% całej grupy chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi [12]. Roczna zapadalność na NSTEMI-ACS w Polsce wynosi powyżej 100 000 przypadków [12]. Odmienna jest charakterystyka pacjentów z NSTEMI-ACS i STEMI, co ma odzwierciedlenie w śmiertelności wewnątrzszpitalnej, średnio- i długoterminowej. Chorzy z NSTEMI-ACS zwykle są starsi i obciążeni większą liczbą chorób współistniejących, mających wpływ na przeżycie, takich jak cukrzyca typu 2 czy niewydolność nerek. Wewnątrzszpitalna śmiertelność w STEMI wynosi około 7%, zaś w NSTEMI-ACS około 3-5%, jednak już po 6 miesiącach odsetek zgonów ulega wyrównaniu i wynosi odpowiednio około 12% i 13%, natomiast w obserwacji 4-letniej w grupie NSTEMI-ACS obserwuje się aż 2-krotnie wyższą śmiertelność niż u chorych po przebytych STEMI [51, 52, 53, 54].

Rozpoznanie NSTEMI-ACS z uwagi na możliwą obecność prawidłowego zapisu EKG lub zmian, które wyjściowo utrudniają jego interpretację (cechy przerostu lewej komory, zaburzenia przewodzenia śródkomorowego) oraz nietypowych objawów (duszność, ból w nadbrzuszu, nudności, omdlenie, ból w klatce piersiowej o charakterze klucia lub o charakterze opłucnowym), wymagają większej czujności i wdrożenia wnikliwej diagnostyki różnicowej [48]. Jest to szczególnie ważne, ponieważ inne choroby serca i schorzenia pozasercowe mogą imitować NSTEMI-ACS, a wśród nich są stany zagrażające życiu wymagające natychmiastowej interwencji. W różnicowaniu szczególnie należy wziąć pod uwagę: rozwarstwienie aorty, zatorowość płucną i zawał płuca, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, kardiomiopatie (w tym kardiomiopatię tako-tsubo), choroby zastawkowe, zapalenie płuc, zapalenie opłucnej, odmę opłucnową, udar mózgu, krwawienie wewnątrzczaszkowe, zapalenie przelyku, skurcz przelyku, wrzód trawienny, zapalenie trzustki, zapalenie pęcherzyka żółciowego, dyskopatię szyjną, złamanie żebra, zapalenie mięśni, zapalenie chrząstek żebrowych, półpasiec [48].

Metody diagnostyczne NSTEMI-ACS obejmują badanie podmiotowe i przedmiotowe, ocenę zapisu EKG, oznaczenie biomarkerów oraz diagnostykę obrazową (nieinwazyjną i inwazyjną). W badaniu ASPECT wykazano, że szybki 2-godzinny protokół diagnostyczny, obejmujący przyłózkowe oznaczenie biomarkerów, skale oceny ryzyka i EKG jest bezpieczny w identyfikowaniu chorych z niskim ryzykiem [55].

Do nieinwazyjnych badań obrazowych w diagnostyce NSTEMI-ACS należą echokardiografia przezklatkowa (zaleca się wykonanie badania u wszystkich chorych z bólem w klatce piersiowej celem oceny regionalnej i globalnej funkcji lewej komory oraz wykluczenia alternatywnych rozpoznań), obrazowe badanie obciążeniowe (np. echokardiografia obciążeniowa z dobutaminą; zaleca się wykonanie badania celem wykrycia niedokrwienia u chorych bez nawrotu bólu w klatce piersiowej, z prawidłowym zapisem EKG, ujemnymi wynikami oznaczeń troponin i niskim ryzykiem w skalach oceny ryzyka), rezonans magnetyczny serca (celem oceny czynności i perfuzji, w tym wykrywania blizn pozawałowych, oceny żywotności i zapalenia miokardium; ograniczona dostępność w Polsce), scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego (celem oceny niedokrwienia mięśnia sercowego; ograniczona dostępność w Polsce) oraz wielorzędowa tomografia komputerowa (computed tomography, CT) – badanie o wysokiej ujemnej wartości prognostycznej, zalecane w przypadku małego lub pośredniego ryzyka CAD i gdy wyniki oznaczenia troponin i EKG nie są rozstrzygające [48]. Badaniem inwazyjnym, a jednocześnie badaniem referencyjnym, pozostaje koronarografia.

Postawienie diagnozy NSTEMI-ACS u pacjenta z bólem w klatce piersiowej nieodłącznie wiąże się ze stratyfikacją ryzyka, czyli oszacowaniem prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niedokrwienych w obserwacji krótko- i średnioterminowej [48]. Najczęściej stosowanymi skalami są skala GRACE [56] i skala Antmana, czyli skala TIMI (TIMI Risk Score, Thrombolysis In Myocardial Infarction) [57]. Spośród dostępnych skal największą moc dyskryminacyjną posiada skala GRACE, dzięki czemu najlepiej oszacowuje ryzyko chorego zarówno przy przyjęciu do szpitala jak i przy wypisie [58]. Wg skali GRACE niskie ryzyko posiadają chorzy, u których śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosi poniżej 1% (co odpowiada ≤ 108 punktom wg kalkulatora GRACE), zaś śmiertelność w okresie 6 miesięcy po wypisie ze szpitala wynosi poniżej 3% (co odpowiada ≤ 88 punktom wg kalkulatora GRACE). Dla ryzyka pośredniego wartości te wynoszą odpowiednio 1-3% (tj. 109-140 punktów) oraz 3-8% (tj. 89-118 punktów). Wysokie ryzyko charakteryzuje się zgonami wewnątrzszpitalnymi powyżej 3% (tj. powyżej 140 punktów) oraz zgonami w ciągu 6 miesięcy po wypisie ze szpitala powyżej 8% (tj. powyżej 118 punktów) [Załącznik 2, 3].

Niniejsza praca podejmuje próbę odpowiedzi na pytanie czy osteoprotegeryna może służyć jako marker diagnostyczny i rokowniczy u chorych z ostrym bólem w klatce piersiowej i podejrzeniem NSTEMI-ACS.

2. Cel pracy

Wczesne i właściwe postawienie rozpoznania u chorego z bólem w klatce piersiowej bez konieczności narażania na badanie inwazyjne, jakim jest koronarografia, stwarza obecnie trudności. Dostępne metody diagnostyczne nie są doskonałe. Wobec czego, jest istotne poszukiwanie nowych możliwości i algorytmów diagnostycznych.

Na podstawie przeprowadzonego prospektywnego randomizowanego, pragmatycznego badania klinicznego, podjęto próbę oceny czy OPG może służyć jako biomarker diagnostyczny oraz prognostyczny u pacjentów z NSTEMI-ACS.

Cele szczegółowe:

1. Ocena korelacji między stężeniem OPG a stopniem zwężenia tętnic wieńcowych.
2. Ocena znaczenia stężenia OPG u pacjentów zgłaszających się do szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR) z bólem w klatce piersiowej, u których wykonano angiografię tomografii komputerowej serca, w algorytmie diagnostycznym kwalifikującym do koronarografii.
3. Analiza korelacji stężenia OPG przy przyjęciu do SOR u pacjentów z NSTEMI-ACS niskiego i pośredniego ryzyka z zawałami serca i śmiertelnością wewnątrzszpitalną oraz w obserwacji 6-miesięcznej.
4. Ocena korelacji stężenia OPG z klasycznymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej.

3. Materiał i metoda

Niniejsza rozprawa doktorska została zrealizowana w ramach Projektu WroVasc Zadanie 15 „Wykorzystanie innowacyjnych metod obrazowania *in vivo* (DSCT/DECT, MRI, IVUS) w diagnostyce miażdżycy tętnic szyjnych i wieńcowych”, realizowanego w latach 2009-2014 w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym Ośrodku Badawczo-Rozwojowym we Wrocławiu, wobec czego materiał i metody niniejszej pracy w znacznej mierze są zbieżne z materiałem i metodami określonymi w założeniach Zadania.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę właściwej Komisji Bioetycznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu [Załącznik 10].

3.1. Badana grupa

Przeprowadzono prospektywne randomizowane kliniczno-kontrolne badanie, do którego włączono 230 pacjentów z podejrzeniem NSTEMI-ACS niskiego i pośredniego ryzyka ocenianego na podstawie skali GRACE i skali Antmana [Załącznik 4]. Na potrzeby niniejszej rozprawy doktorskiej poddano analizie 214 pacjentów, pozostałych 16 pacjentów nie włączono, ponieważ nie wykonano u nich badania obrazowego naczyń wieńcowych (koronarografii lub angio-TK tętnic wieńcowych).

Całą analizowaną populację stanowili chorzy, u których wystąpił ból w klatce piersiowej w ciągu 72 godzin do momentu zgłoszenia się do SOR. W toku przeprowadzonej diagnostyki (randomizacja do koronarografii lub angio-TK tętnic wieńcowych), wyodrębniono 4 podgrupy:

- a) pacjenci zakwalifikowani do koronarografii, u których stwierdzono zmiany miażdżycowe $\geq 50\%$ (60 chorych);
- b) pacjenci zakwalifikowani do koronarografii, u których stwierdzono zmiany miażdżycowe poniżej 50% (46 chorych);
- c) pacjenci zakwalifikowani do angio-TK tętnic wieńcowych, u których stwierdzono zmiany miażdżycowe $\geq 50\%$ (32 chorych) oraz
- d) pacjenci zakwalifikowani do angio-TK tętnic wieńcowych, u których stwierdzono zmiany miażdżycowe poniżej 50% (76 chorych).

Grupa chorych zakwalifikowana do koronarografii liczyła 106 pacjentów, zaś grupa chorych zakwalifikowana do angio-TK tętnic wieńcowych wyniosła 108 pacjentów.

Grupę badaną (GB, chorzy z rozpoznaniem NSTEMI-ACS, ze zmianami w tętnicach wieńcowych równymi i większymi niż 50%) stanowiło 92 pacjentów (32 chorych w podgrupie angiografii i 60 chorych w podgrupie koronarografii), natomiast grupa kontrolna (GK, chorzy bez rozpoznania NSTEMI-ACS, ze zmianami w tętnicach wieńcowych poniżej 50%) liczyła 122 pacjentów (76 chorych w podgrupie angiografii i 46 chorych w podgrupie koronarografii).

Kryteria włączenia stanowiły: ostry ból w klatce piersiowej z niskim lub pośrednim ryzykiem ocenianym na podstawie skali GRACE i skali Antmana, brak klinicznych przeciwwskazań do wykonania tomografii komputerowej, pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu.

Do kryteriów wykluczających zaliczono: wiek poniżej 18 r.ż., ciążę, migotanie przedsionków, niewydolność nerek (stężenie kreatyniny powyżej 120 $\mu\text{mol/l}$, tj. powyżej 1,36 mg/dl), reakcję alergiczną na kontrast jodowy, szybki rytm serca nie reagujący na leki obniżające częstość rytmu (beta-adrenolityki, diltiazem, werapamil), obturacyjną chorobę płuc w III stadium, astmę oskrzelową nie opanowaną lekami, ciężką niewydolność krążenia (NYHA IV), świeży zawał serca.

Pacjenci zgłaszający się do SOR z ostrym bólem w klatce piersiowej byli randomizowani w stosunku 1:1 do dwóch ramion badawczych:

1. Postępowanie typowe według obowiązujących zaleceń towarzystw kardiologicznych odpowiednie do postawionego rozpoznania, w tym koronarografia (115 pacjentów).
2. Postępowanie typowe według obowiązujących zaleceń towarzystw kardiologicznych z oceną angiografii tętnic wieńcowych (115 pacjentów).

Ocena rutynowa obejmowała: analizę danych demograficznych i klinicznych, badania laboratoryjne, spoczynkowe przezklatkowe badanie echokardiograficzne, koronarografię. U wszystkich chorych przy przyjęciu pobierano dodatkową próbkę krwi celem oznaczenia osteoprotegeryny.

Dane demograficzne obejmowały: wiek, płeć, wagę, wzrost, BMI.

Na dane kliniczne składały się: czynniki ryzyka miażdżycy (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, palenie tytoniu, dodatni wywiad rodzinny, nadwaga/otyłość), zaawansowanie niewydolności serca wg klasyfikacji NYHA, pomiar ciśnienia tętniczego krwi, EKG, rtg klatki piersiowej.

Rutynowo przy przyjęciu do szpitala wykonano następujące badania laboratoryjne: dwukrotne oznaczenie poziomu troponiny I (troponina ultraczuła, Abbott, The i-STAT®

cardiac troponin I test), lipidogram, morfologię, elektrolity, glikemię, HbA1c (u chorych z uprzednio lub świeżo rozpoznaną cukrzycą), kreatyninę, CRP.

Skriningowo przy przyjęciu do szpitala oraz szczegółowo przy wypisie ze szpitala, wykonano spoczynkowe przezklatkowe badanie echokardiograficzne (przy przyjęciu za pomocą aparatu Vivid S6 firmy GE Healthcare, USA; przy wypisie aparatem Vivid S7, GE Healthcare). W badaniu oceniano struktury serca oraz funkcję skurczową i rozkurczową według obowiązujących standardów badania echokardiograficznego [59].

3.2. Metodyka oznaczenia stężenia osteoprotegeryny

Oznaczenie osteoprotegeryny wykonano w Laboratorium Naukowym WroVasc, kierowanym przez dr Joannę Dubis (tel. +48 71 3270538).

3.2.1. Uzyskiwanie osocza krwi

Celem oznaczenie OPG jednokrotnie pobierano krew żylną od razu po włączeniu chorego do Projektu WROVASC, tj. w ciągu 72 godzin od wystąpienia u chorego bólu w klatce piersiowej i zgłoszenia się do SOR. Krew żylną pobierano z żyły odłokciowej na antykoagulant EDTA i wirowano, w czasie nie dłuższym niż do 30 minut od pobrania, przez 15 minut przy prędkości 3000 g, w temperaturze +4°C. Tak uzyskane osocze krwi porcjowano i przechowywano w temperaturze -80°C do dalszych badań.

3.2.2. Metody immunoenzymatyczne

Oznaczenia całkowitego stężenia OPG w osoczu krwi wykonano testem immunoenzymatycznym fazy stałej, przy użyciu komercyjnego zestawu firmy Biomedica (nr katalogowy BI-20403), wg instrukcji zalecanej przez producenta:

1. Na mikropłytkę 96-cio dołkową opłaszczoną kozim poliklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciwko białku OPG naniesiono po 150 µl odczynnika Assay Buffer.
2. Do dołka oznaczonego jako BLANK naniesiono 100 µl Assay Buffer.
3. Do odpowiednich dołków naniesiono po 20 µl próbek badanych, standardów oraz kontroli.
4. Do wszystkich dołków, za wyjątkiem BLANK, naniesiono po 50 µl przeciwciał skierowanych przeciwko białku OPG, związanych z biotyną.

5. Płytkę zaklejono szczelnie folią i inkubowano przez 4 godziny w temperaturze pokojowej.
6. Po usunięciu zawartości dołków płytkę płukano 5-krotnie roztworem Wash Buffer, dodając po 300 µl buforu na dołek.
7. Po dokładnym usunięciu buforu płuczającego, do wszystkich dołków nanoszono po 200 µl koniugatu (kompleks streptawidyna-peroksydaza chrzanowa).
8. Płytkę inkubowano przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej.
9. Po usunięciu niezwiązanych przeciwciał płytkę płukano 5-krotnie roztworem Wash Buffer, dodając po 300 µl buforu na dołek.
10. Po dokładnym usunięciu buforu płuczającego, do wszystkich dołków nanoszono po 200 µl substratu dla peroksydazy chrzanowej (roztwór TMB, tetrametylobenzydyna) w celu wywołania reakcji enzymatycznej.
11. Płytkę inkubowano przez 30 minut w temperaturze pokojowej, chroniąc od światła.
12. Reakcję enzymatyczną przerywano dodając po 50 µl roztworu STOP Solution.
13. Natężenie barwy produktu reakcji enzymatycznej mierzono spektrofotometrycznie, przy długości fali 450 nm. Korekcję interferencji światła na mikropłytkę wykonywano przez dodatkowy pomiar absorbancji przy długości fali 630 nm. Odczytaną wartość absorbancji następnie odejmowano od wartości absorbancji mierzonej przy 450 nm. Pomiarów absorbancji i obliczeń wartości stężeń OPG w badanych próbkach dokonywano przy użyciu mini-stacji robotowej typu Krokodyl i oprogramowania MicroWin (Titertek Berthold, Niemcy).

3.2.3. Ocena poziomu osteoprotegeryny w osoczu krwi

Poziom OPG w badanych próbkach osocza krwi obwodowej wykonywano metodą immunoenzymatyczną fazy stałej z zastosowaniem standardów białka OPG o znanych stężeniach: 0; 1,25; 2,5; 5,0; 10,0 i 20,0 pmol/l. Oznaczenie wykonywano po rozmrożeniu próbek osocza krwi; maksymalny czas przechowywania zamrożonych próbek krwi wynosił 3 lata, krew raz rozmrożoną ponownie nie zamrażano. Po wykonaniu korekty absorbancji odczytanej dla danej długości fali o wartości absorbancji odczytanych dla fali referencyjnej, uzyskane wartości skorygowano dodatkowo o wartości absorbancji uzyskane dla pomiaru BLANK. Wszystkie standardy, kontrole oraz próbki badane oznaczano w dwóch powtórzeniach. Minimalne stężenie OPG wykrywane w stosowanym teście (minimal detection dose, MDD), określone na podstawie średniej absorbancji standardu zerowego,

powiększonego o 3 odchylenia standardowe ($0 \text{ pmol/l} + 3 \text{ SD}$), wynosiło $0,07 \text{ pmol/l}$. Współczynnik zmienności każdej serii oznaczeń wynosił poniżej 8%. Współczynnik zmienności pomiędzy kolejnymi seriami oznaczeń wynosił poniżej 10%.

3.3. Metodyka oceny miażdżycy tętnic wieńcowych

Miażdżycę tętnic wieńcowych stwierdzano wykonując badanie angio-TK tętnic wieńcowych oraz koronarografię.

3.3.1. Angio-TK tętnic wieńcowych

Badanie angio-TK tętnic wieńcowych z zastosowaniem środka kontrastowego zostało przeprowadzone przy użyciu retrospektywnego bramkowania EKG (aparat DSCT, Somatom Definition, Siemens Medical Solutions, Niemcy). Pacjenci zostali poinformowani o charakterze badania (osobny formularz według procedur Szpitala, Załącznik 9). Zastosowano następujące parametry skanowania: kolimacja $2 \times 64 \times 0,6 \text{ mm}$, z napięciem lampy rentgenowskiej 120 kV i natężeniem do 320 mA . Ocena czasu napływu środka kontrastowego do opuszki aorty (czas opóźnienia) została wykonana metodą bolusa testowego. Stosowano $1,2 \text{ ml}$ środka kontrastowego na kg masy ciała z przepływem 5 ml/s (Ultravist 370 Bayer-Schering, Niemcy). Środek kontrastowy podawano z obwodowego dostępu żylnego do żyły odłokciowej. Bolus soli fizjologicznej został podany bezpośrednio po środku kontrastowym w ilości 40 ml .

Ocenie poddano naczynia o średnicy $\geq 1,5 \text{ mm}$, zaś do analizy został wykorzystany podział tętnic wieńcowych na 17 segmentów. Segmenty możliwe do interpretacji zostały zrekonstruowane w technice wielopłaszczyznowej (multiplanar reformation, MPR, warstwa $0,6 \text{ mm}$), w technice maksymalnej intensywności (maximum intensity projection, thin-MIP, 5 mm) oraz po krzywej (curved-MPR, warstwa $0,6 \text{ mm}$). Opisu dokonywano przy zastosowaniu stacji opisowej Syngo.via.

Za blaszki miażdżycowe przyjęto struktury o powierzchni powyżej 2 mm^2 przylegające do światła naczynia, które na podstawie różnicy gęstości można odróżnić od światła naczynia oraz otaczających struktur miękkich.

Uwidocznione blaszki zostały ocenione pod kątem:

2. Lokalizacji (segment tętnicy wieńcowej).
3. Stopnia zwężenia (średnica zwężenia mierzona względem referencji).
4. Morfologii blaszki (uwapniona, mieszana i niewapniona).

Morfologię blaszek sklasyfikowano na podstawie stopnia ich uwapnienia:

1. Blaszki niewapnione – blaszki o gęstości niższej niż zakontrastowane naczynie.
2. Blaszki uwapnione – blaszki o gęstości wyższej niż zakontrastowane naczynie.
3. Blaszki mieszane – obecne elementy uwapnione i niewapnione w obrębie blaszki.

Za istotne zwężenia światła tętnicy wieńcowej przyjęto zwężenie $\geq 50\%$ średnicy naczynia.

Przebieg badania:

1. Planowanie zakresu badania (na podstawie przeglądowego zdjęcia klatki piersiowej, tzw. topogramu).
2. Ocena opóźnienia rozpoczęcia skanowania metodą bolusa testowego: podanie 15 ml środka kontrastowego oraz 20 ml soli ze śledzeniem jej napływu do opuszki aorty (w przekroju poprzecznym)
3. Rozpoczęcie właściwego badania TK tętnic wieńcowych przy zastosowaniu retrospektywnego bramkowania zapisem EKG w orientacji kranio-kaudalnej (głowowo-doogonowej), od podstawy serca do koniuszka, podczas jednego zatrzymanego wdechu.

Dane obrazowe poddano analizie przy zastosowaniu dostępnego w szpitalu oprogramowania do analizy tętnic wieńcowych firmy Siemens:

1. Wskaźnik uwapnienia - Mass and Volume Score.
2. Angiografia tętnic wieńcowych - oprogramowanie Syngo.via.

3.3.2. Koronarografia

Koronarografię wykonywano przy użyciu aparatu Innova 3100 firmy GE Healthcare (USA). Badanie przeprowadzono z dostępu tętniczego przez tętnicę udową (92.7%) lub tętnicę promieniową (7.3%).

Obrazowanie tętnic wieńcowych wykonano w rutynowych projekcjach [Załącznik 5,6]:

1. Projekcje dla lewej tętnicy wieńcowej (left coronary artery, LCA):
 - a) RAO 30° (right anterior oblique, projekcja prawa przednia skośna);
 - b) RAO 30° + CAU do 30° (caudal, odchylenie kaudalne, czyli doogonowe);
 - c) LAO 90° (left anterior oblique, projekcja lewa przednia skośna);

d) LAO 45° + CAU 45°, tzw. „spider” (projekcja wykonywana opcjonalnie, w zależności od konieczności uwidocznienia pnia lewej tętnicy wieńcowej (left main, LM), jego podziału i proksymalnych odcinków gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (left anterior descending artery, LAD) i gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej (circumflex artery, Cx).

2. Projekcje dla prawej tętnicy wieńcowej (right coronary artery, RCA):

a) LAO 60°

b) RAO 30°

c) LAO 45-60° + Cr 20-30° (cranial, odchylenie kranialne, czyli głowowe). Projekcja wykonywana opcjonalnie celem uwidocznienia środkowych i obwodowych segmentów RCA oraz jej podział na gałąź tylną zstępującą (posterior descending artery, PDA) i gałąź tylnoboczną (right postero-lateral branch, PL).

Rozdzielczość czasowa badania wynosiła 20 ms, a rozdzielczość przestrzenna 0,2 mm.

Przebieg filmowania obrazu tętnic wieńcowych uwzględniał:

1. Pojedynczy cykl pracy serca bez obecności środka kontrastowego w tętnicach wieńcowych.
2. Trzy cykle pracy serca z pełnym wypełnieniem naczyń wieńcowych celem oceny zwężenia światła naczynia.
3. Trzy cykle pracy serca od zaprzestania podawania środka kontrastowego celem oceny tempa odbioru środka kontrastowego przez mikrokrążenie wieńcowe.

Zarejestrowane obrazy archiwizowano przy użyciu systemu Innova 3100 GE Healthcare.

Uwidocznione tętnice wieńcowe zostały ocenione pod kątem:

1. Lokalizacji blaszek miażdżycowych- zgodnie z podziałem tętnic wieńcowych na 17 segmentów [Załącznik 5].
2. Stopnia nasilenia zwężenia tętnicy wieńcowej- średnica blaszki względem referencji mierzona ilościowo za pomocą metody ilościowej angiografii wieńcowej (quantitative coronary angiography, QCA).
3. Liczby blaszek miażdżycowych w danej tętnicy wieńcowej.
4. Długości blaszki miażdżycowej.
5. Klasyfikacji blaszki miażdżycowej – ekscentryczna vs koncentryczna.
6. Obecności dyssekcji istotnie upośledzającej przepływ.
7. Obecności, lokalizacji i długości mostów mięśniowych.
8. Obecności skrzeplin w tętnicach wieńcowych

9. Przepływu w niasierdziowych tętnicach wieńcowych wg TIMI (TIMI 0, 1, 2, 3) [Załącznik 7].

3.4. Metody statystyczne

Wszelkie dane zostały sprawdzone pod kątem normalności przy pomocy testu D'agostino-Pearsona. Z racji braku rozkładu normalnego do analizy zastosowano nieparametryczne testy.

Do analizy korelacji, czyli liniowego związku pomiędzy dwiema ilościowymi cechami (np. OPG i wiek) zastosowano współczynnik korelacji Spearmana. Do analizy związku pomiędzy cechą ilościową i jakościową (np. OPG i płeć) zastosowano test Manna Whitney'a jeśli cecha jakościowa miała dwie kategorie lub testem Kruskalla-Wallisa, jeśli cecha jakościowa miała więcej niż dwie kategorie. Za istotną statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

4. Wyniki

Na podstawie przeprowadzonych badań, uzyskano następujące wyniki.

4.1 Charakterystyka kliniczna i badania laboratoryjne

Wiek pacjentów wyniósł $64,45 \pm 8,5$ lat w grupie badanej oraz $61,2 \pm 10,5$ lat w grupie kontrolnej. Grupa badana jest istotnie starsza od grupy kontrolnej ($p=0,035$).

Kobiety stanowiły 45,7% grupy badanej (42 kobiety) oraz 68% grupy kontrolnej (83 kobiety).

Skala Antmana wynosiła $2,49 \pm 0,9$ w grupie badanej oraz $2,05 \pm 1$ w grupie kontrolnej. Grupa badana ma istotnie wyższe wyniki w skali Antmana ($p=0,0014$). W skali GRACE w ocenie śmiertelności wewnątrzszpitalnej odnotowano średnio $95,36 \pm 24,5$ punkty (31-152 punkty) w grupie kontrolnej oraz $97,41 \pm 21$ punkty (54-143 punkty) w grupie badanej. Zarówno 152 oraz 143 punkty są wartościami wskazującymi na wysokie ryzyko chorych z NSTEMI-ACS (skala oceny ryzyka GRACE definiuje ryzyko niskie jako ≤ 108 punktów, zaś ryzyko pośrednie jako 109-140 punktów, Załącznik 2). Wartość z zakresu ryzyka wysokiego w skali GRACE (czyli odpowiednio 152 i 143 punkty) osiągnął tylko 1 chory w każdej z grup, wszyscy pozostali pacjenci mieli ryzyko niskie lub pośrednie, tj. ≤ 140 punktów. Ponadto punktacja w skali Antmana wskazywała na ryzyko pośrednie: 3 punkty w skali Antmana u pacjenta z punktacją 143 w skali GRACE oraz 4 punkty w skali Antmana u pacjenta z punktacją 152 w skali GRACE. Ci dwaj pacjenci zostali włączeni do niniejszego badania w sierpniu 2008 roku oraz w lutym 2011 roku, czyli jeszcze zanim powszechnie w Polsce przyjęto stosowanie skali GRACE do oceny ryzyka chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi [60].

Wśród klasycznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 171 chorych, 82 chorych w GB (89,1% pacjentów w GB) oraz 89 chorych w GK (73% pacjentów w GK). Cukrzycę (wszyscy chorzy włączeni do niniejszego badania mieli cukrzycę typu 2) rozpoznano u 28 chorych - 15 chorych w GB (16,3%) i 13 chorych w GK (10,7%). Hipercholesterolemia (uprzednio leczona lub świeżo rozpoznana) była obecna u 164 chorych, w tym u 72 osób w GB (78,3%) i 92 osób w GK (75,4%). Pacjenci palący tytoń stanowili 40% całej populacji biorącej udział w badaniu, w GB było to 46 chorych (50%), a w GK 40 pacjentów (32,8%). Dodatni wywiad rodzinny w kierunku

choroby wieńcowej posiadało 128 pacjentów, w GB 54 (59%), a w GK 74 (61%). Nadwagę lub otyłość rozpoznano u odpowiednio 67 (70,3%) oraz 83 (72,8%) chorych.

Ból w klatce piersiowej w ciągu 72 godzin do momentu zgłoszenia się do SOR podawali wszyscy pacjenci włączeni do niniejszego badania.

Wśród uczestników badania przebyty zawał serca w wywiadzie występował u 23 chorych, w tym 15 pacjentów w GB (13,8%) i 8 w GK (6,5%). Odcinkowe zaburzenia kurczliwości lewej komory w badaniu echokardiograficznym zarejestrowano u 12 spośród tych chorych – 9 w GB i 3 w GK, zaburzenia te odpowiadały lokalizacji przebitego zawału serca. Najniższa wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF) w usg serca zaobserwowana w GB wyniosła 30%, a w GK 40%. Najwyższe wartości LVEF w obu grupach osiągnęły 73%.

W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych różnic w poziomie troponiny I pomiędzy GB i GK. Średni poziom troponiny I zarejestrowany przy przyjęciu chorego do SOR w GB wyniósł $0,045 \pm 0,03$ ng/ml (minimalny poziom troponiny I wyniósł poniżej progu oznaczalności, czyli poniżej 0,04 ng/ml, zaś maksymalny 0,12 ng/ml), w GK były to wartości $0,048 \pm 0,05$ ng/ml (odpowiednio poniżej 0,04 ng/ml oraz 0,40 ng/ml). W drugim oznaczeniu troponiny I, czyli po 6 godzinach od pierwszego pobrania próbki krwi, poziom troponiny I w GB wyniósł średnio $0,066 \pm 0,15$ ng/ml (minimalnie poniżej 0,04 ng/ml, maksymalnie 0,14 ng/ml); w GK wartości te osiągnęły $0,078 \pm 0,36$ ng/ml (minimalnie poniżej 0,04 ng/ml, maksymalnie 0,36 ng/ml). W Dolnośląskim Centrum Diagnostyki Laboratoryjnej, w którym analizowano poziom troponiny I w osoczu krwi żyłnej, wartością odcięcia dla zawału serca jest wartość $\geq 0,50$ ng/ml.

W początkowym etapie niniejszego badania oznaczano również stężenie/masę izoenzymu MB kinazy kreatynowej (creatine kinase-MB mass, CK-MB mass), jednak od roku 2012 zaniechano oznaczania tego markera martwicy miokardium, koncentrując się na oznaczeniu poziomu troponiny I. W związku z tym w rozprawie doktorskiej nie uwzględniono wyników CKMB mass.

Stężenie kreatyniny w surowicy krwi wyniosło średnio w GB $0,91 \pm 0,19$ mg/dl (minimalnie 0,64 mg/dl, zaś maksymalnie 1,57 mg/dl). W GB 3 pacjentów przekroczyło wartość kreatyniny powyżej 1,36 mg/dl, osiągając stężenie: 1,40 mg/dl, 1,48 mg/dl oraz 1,57 mg/dl. Zdecydowano się na włączenie powyższych chorych do badania z uwagi na jeszcze zadowalający wynik klirensu kreatyniny, który u powyższych chorych wynosił odpowiednio: 50 ml/min, 92 ml/min i 43 ml/min. W GK średnie stężenie kreatyniny w surowicy krwi było na poziomie $0,87 \pm 0,18$ mg/dl; minimalnie 0,66 mg/dl, zaś maksymalnie 1,64 mg/dl – był to

jedyny chory w GK, którego stężenie kreatyniny przekraczało 1,36 mg/dl, natomiast klirens kreatyniny wynosił 66 ml/min.

Wynik stężenia OPG uzyskano u wszystkich pacjentów w badaniu. W GB średnia wartość wyniosła $4,27 \pm 1,8$ pmol/l. W GK zarejestrowano średnio $3,99 \pm 1,6$ pmol/l.

Charakterystykę kliniczną grupy badanej i grupy kontrolnej przedstawia Tabela 1.

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup.

Parametr	Grupa badana (GB)	Grupa kontrolna (GK)	<i>P</i>
Liczba pacjentów	92	122	-
Wiek (lata)	$64,45 \pm 8,5$	$61,2 \pm 10,5$	0,035
Liczba kobiet	42 (45,7%)	83 (68%)	0,0016
Skala Antmana (punkty)	$2,49 \pm 0,9$	$2,05 \pm 1$	0,0014
Skala GRACE, śmiertelność wewnątrzszpitalna (punkty)	$97,41 \pm 21$	$95,36 \pm 24,5$	0,47
Zmiany niedokrwienne w zapisie EKG (liczba pacjentów)	49	55	0,25
Nadciśnienie tętnicze	82 (89,1%)	89 (73%)	0,0059
Cukrzyca typu 2	15 (16,3%)	13 (10,7%)	0,31
Hipercholesterolemia	72 (78,3%)	92 (75,4%)	0,75
Palenie tytoniu	46 (50%)	40 (32,8%)	0,016
Nadwaga/otyłość	67 (70,3%)	83 (72,8%)	0,81
Dodatni wywiad rodzinny w kierunku choroby wieńcowej	54 (59%)	74 (61%)	0,88
Ból w klatce piersiowej w ciągu 72 godz. przed zgłoszeniem się do SOR	92 (100%)	122 (100%)	1
Przebyty zawał serca	15 (13,8%)	8 (6,5%)	0,04
Troponina I przy przyjęciu (ng/ml)	$0,045 \pm 0,03$	$0,048 \pm 0,05$	0,13
Troponina I po 6 godz. (ng/ml)	$0,066 \pm 0,15$	$0,078 \pm 0,36$	0,072
CRP (mg/l)	$4,43 \pm 6,5$	$3,54 \pm 5,9$	0,17

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup – c.d.

Kreatynina (mg/dl)	0,91±0,19	0,87±0,18	0,22
Klirens kreatyniny (ml/min)	87,91±25,1	89,89±29,5	0,74
OPG (pmol/l)	4,27±1,8	3,99±1,6	0,38

4.2. Koronarografia i tomografia komputerowa

4.2.1. Koronarografia i tomografia komputerowa w grupie badanej

W GB wykonano 60 koronarografie i 32 angio-TK tętnic wieńcowych. W grupie koronarografii 10 chorych miało maksymalne zwężenie co najmniej jednej tętnicy wieńcowych w zakresie 50-70% średnicy naczynia, zaś 50 chorych miało maksymalne zwężenie co najmniej jednej tętnicy wieńcowej powyżej 70% średnicy naczynia. W grupie angio-TK tętnic wieńcowych 22 chorych wymagało wykonania następczej koronarografii celem potwierdzenia istotności zmian w tętnicach wieńcowych - koronarografię wykonywano 1 dobę po wykonaniu angio-TK tętnic wieńcowych i uprzednim nawodnieniu chorego 0,9% NaCl *i.v.* Wszystkie zobrazowane zmiany w angio-TK tętnic wieńcowych były zgodne z wynikiem koronarografii.

Wykonano łącznie 40 angioplastyk wieńcowych (u 33 chorych w grupie koronarografii oraz u 7 chorych w grupie angio-TK tętnic wieńcowych), w tym 33 z implantacją stentu oraz 7 angioplastyk balonowych. Do pomostowania aortalno-wieńcowego zakwalifikowano 23 pacjentów (18 chorych w grupie koronarografii i 5 chorych w grupie angio-TK tętnic wieńcowych). Rewaskularyzacji wieńcowej nie wymagało 34 chorych.

W grupie angio-TK tętnic wieńcowych stwierdzono u 3 chorych przepuklinę rozworu przełykowego a u 1 chorego poszerzenie aort wstępującej i zstępującej.

Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (coronary artery calcium scoring, CACS) wyniósł w GB od 0 do 370 jednostek Hounsfielda (Hounsfield unit, HU) [Załącznik 8].

4.2.2. Koronarografia i tomografia komputerowa w grupie kontrolnej

W GK wykonano 46 koronarografii i 76 angio-TK tętnic wieńcowych. W grupie angio-TK tętnic wieńcowych 9 chorych wymagało wykonania następczej koronarografii

celem potwierdzenia istotności zmian w tętnicach wieńcowych - koronarografię wykonywano 1 dobę po wykonaniu angio-TK tętnic wieńcowych i uprzednim nawodnieniu chorego 0,9% NaCl *i.v.* W 5 przypadkach zwężenia wykazane w tętnicach wieńcowych w angio-TK nie potwierdziły się w koronarografii – w angio-TK tętnic wieńcowych zobrazowano zmiany od 50% do 70% w różnych tętnicach wieńcowych (LM 50%, LAD 70%, LAD 60%, RCA 60%, D1 60%), natomiast w koronarografii były to zmiany nieistotne (odpowiednio: zmiany przyścienne, 40%, 30%, zmiany przyścienne, brak zwężeń).

Rewaskularyzacji wieńcowej nie wymagał żaden z pacjentów w GK.

W grupie angio-TK tętnic wieńcowych stwierdzono u 3 chorych przepuklinę rozworu przełykowego, u 2 chorych guzek płuca oraz u 1 chorego naczyniak w lewym płacie wątroby.

CACS wyniósł w GK od 0 do 91 HU.

4.3. Wyniki obserwacji 6-miesięcznej

W obserwacji 6-miesięcznej analizowano wystąpienie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w postaci zgonu, zawału serca, udaru niedokrwienego mózgu lub ponownej hospitalizacji. Nie obserwowano zgonów. U 1 chorego w GB doszło do zawału serca NSTEMI 5 miesięcy po wypisie ze szpitala. U 1 chorego w GB wystąpił udar niedokrwieny mózgu 3 miesiące po wypisie ze szpitala. U 21 chorych w ciągu 6 miesięcy od wypisu ze szpitala doszło do rehospitalizacji, głównie z powodu postępującej dławicy piersiowej, czego przyczyną po wykonaniu koronarografii najczęściej okazywała się restenoza w implantowanym wcześniej stencie. Innymi przyczynami ponownych hospitalizacji były: wszczepienie stymulatora serca z powodu zespołu chorego węzła zatokowego (1 pacjent, GK), ablacja nawrotnego częstoskurczu węzłowego (1 pacjent, GK), wszczepienie ICD w przebiegu kardiomiopatii przerostowej (1 pacjent, GK).

Kontrolę chorych przeprowadzono po 6 miesiącach od czasu randomizacji - w szpitalu lub telefonicznie, jeśli chory nie mógł dotrzeć do szpitala w ustalonym terminie.

Nie zarejestrowano żadnych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon, zawał, udar) w trakcie pobytu pacjentów w szpitalu, gdy byli randomizowani do niniejszego badania.

4.4 Związek między stężeniem OPG a poszczególnymi danymi demograficznymi, klinicznymi, wynikami laboratoryjnymi, czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jednostkami chorobowymi i zwężeniami w tętnicach wieńcowych

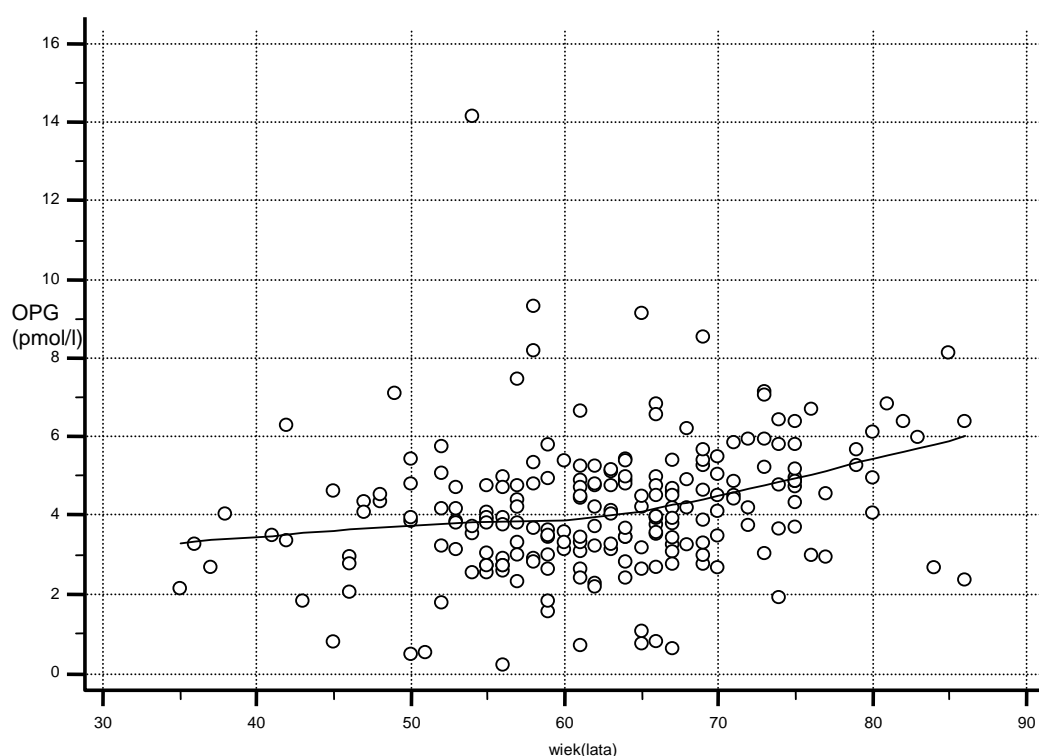
4.4.1. Zależność między stężeniem OPG a wiekiem

Tabela 2. Zależność między stężeniem OPG a wiekiem.

Liczba probantów	214
Współczynnik korelacji rang Spearmana (rho)	0,276
Poziom istotności	$p < 0,0001$

Zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy wiekiem a stężeniem OPG ($p < 0,0001$).

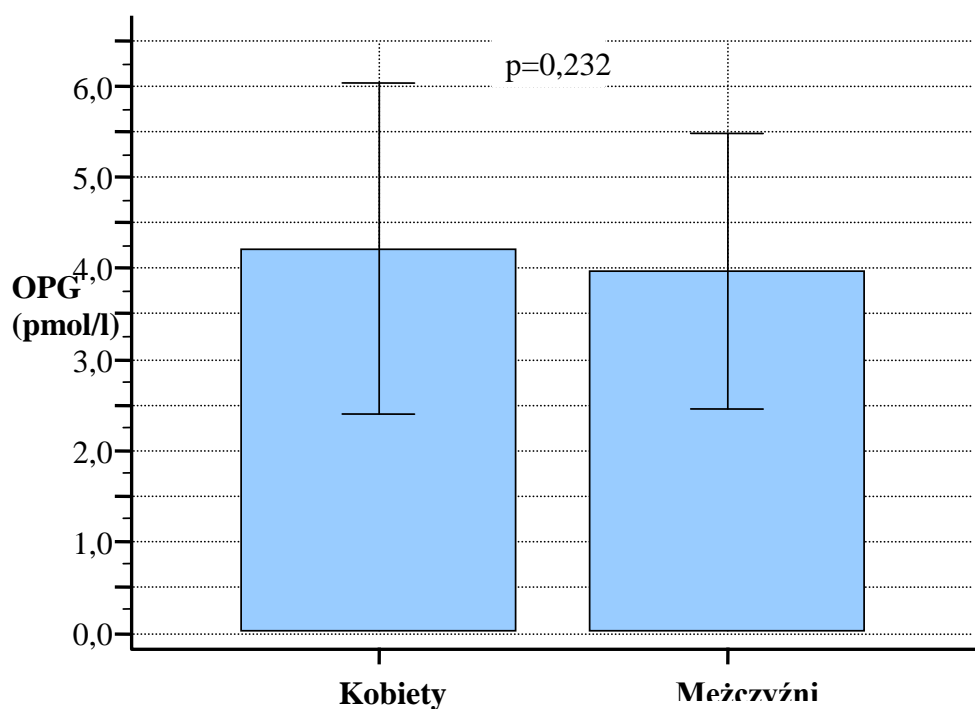
Wraz z wiekiem rosło stężenie OPG.



Ryc. 1. Zależność stężenia OPG z wiekiem chorych.

4.4.2. Zależność między stężeniem OPG a płcią

Analizując stężenie OPG w grupie kobiet i mężczyzn, nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy ($p=0,232$) pomiędzy płciami. Średnie stężenie OPG w grupie kobiet wynosiło $4,21 \pm 1,82$ pmol/l, natomiast w grupie mężczyzn $3,96 \pm 1,51$ pmol/l (Ryc. 2).



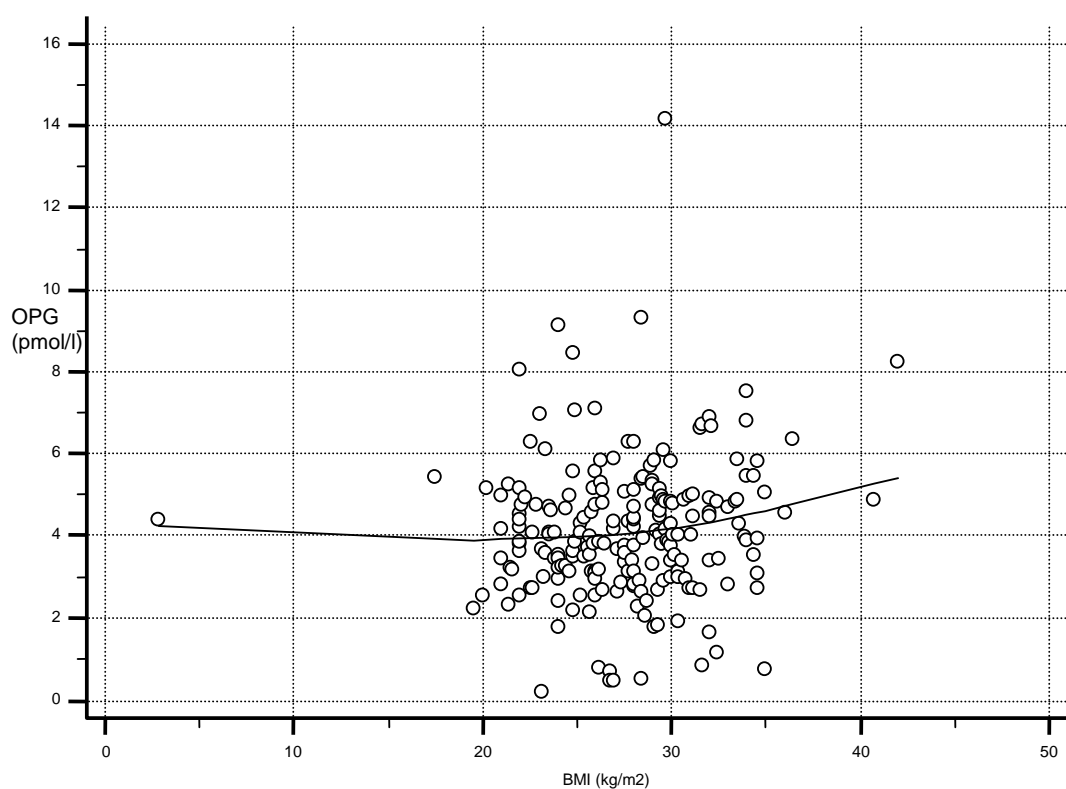
Ryc. 2. Porównanie stężenia OPG u kobiet i mężczyzn.

4.4.3. Zależność między stężeniem OPG a BMI

Tabela 3. Zależność między stężeniem OPG a BMI.

Liczba probantów	210
Współczynnik korelacji rang Spearmana (rho)	0,0945
Poziom istotności	$p=0,172$

Nie zaobserwowano istotnej korelacji pomiędzy stężeniem OPG a BMI ($p=0,172$).



Ryc. 3. Zależność stężenia OPG z wartościami BMI.

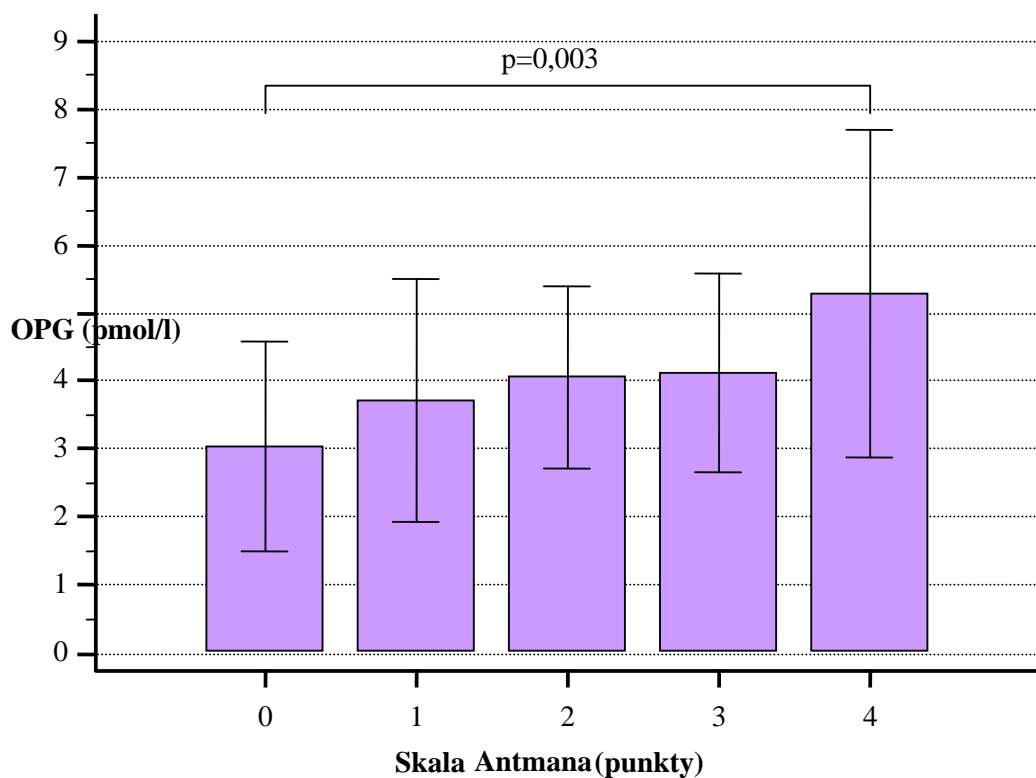
4.4.4. Zależność między stężeniem OPG a skalą Antmana

Tabela 4. Zależność stężenia OPG z poszczególnymi punktami w skali Antmana.

Skala Antmana (punkty)	OPG (pmol/l)				
	0	1	2	3	4
Liczba probantów	6	47	77	58	26
Średnia	3,03	3,70	4,05	4,11	5,29
Odchylenie standardowe	1,55	1,78	1,34	1,45	2,42

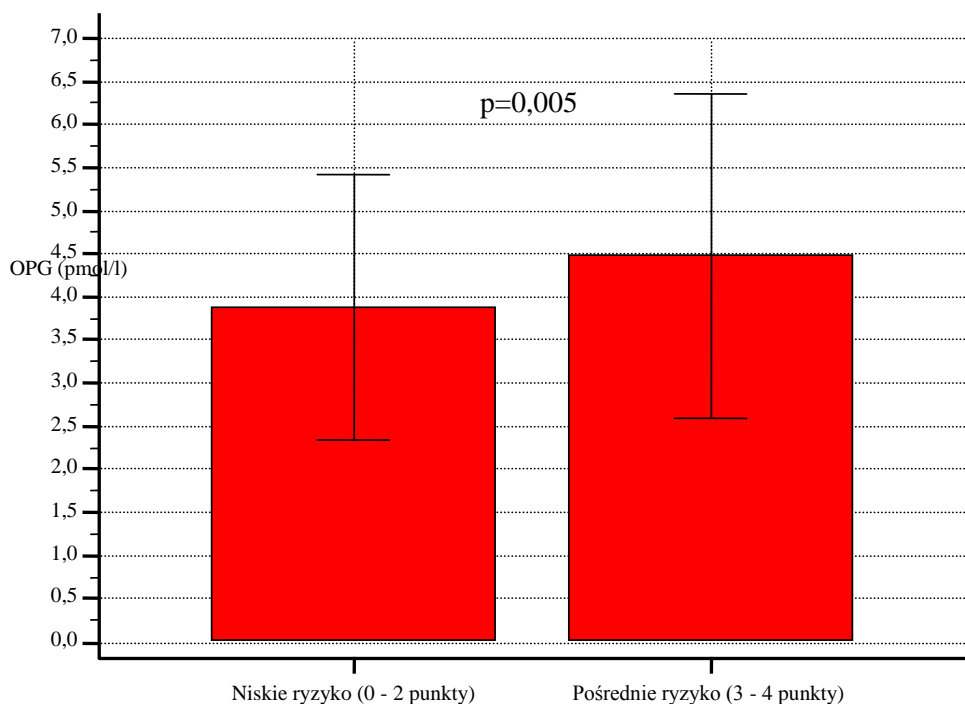
Poziom istotności $p = 0,002$

Zaobserwowano istotny związek pomiędzy stężeniem OPG a skalą Antmana. Analiza *post-hoc* wykazała, że wynik 1 w skali Antmana ma istotnie niższe stężenie OPG niż wynik 4 ($p=0,003$). Pozostałe grupy nie różniły się w sposób istotny. Natomiast dane wydają się układać w rosnący trend (Ryc. 4).



Ryc 4. Średnie wartości stężenia OPG dla liczby punktów w skali Antmana.

Analizując stężenie OPG w grupie chorych z niskim (0-2 punkty) i pośrednim (3-4 punkty) ryzykiem w skali Antmana, zaobserwowano istotnie wyższe stężenie OPG u chorych z pośrednim ryzykiem ($p=0,005$). Średnie stężenie OPG w grupie niskiego ryzyka wynosiło $3,87 \pm 1,53$ pmol/l, zaś w grupie pośredniego ryzyka $4,47 \pm 1,87$ pmol/l (Ryc. 5).



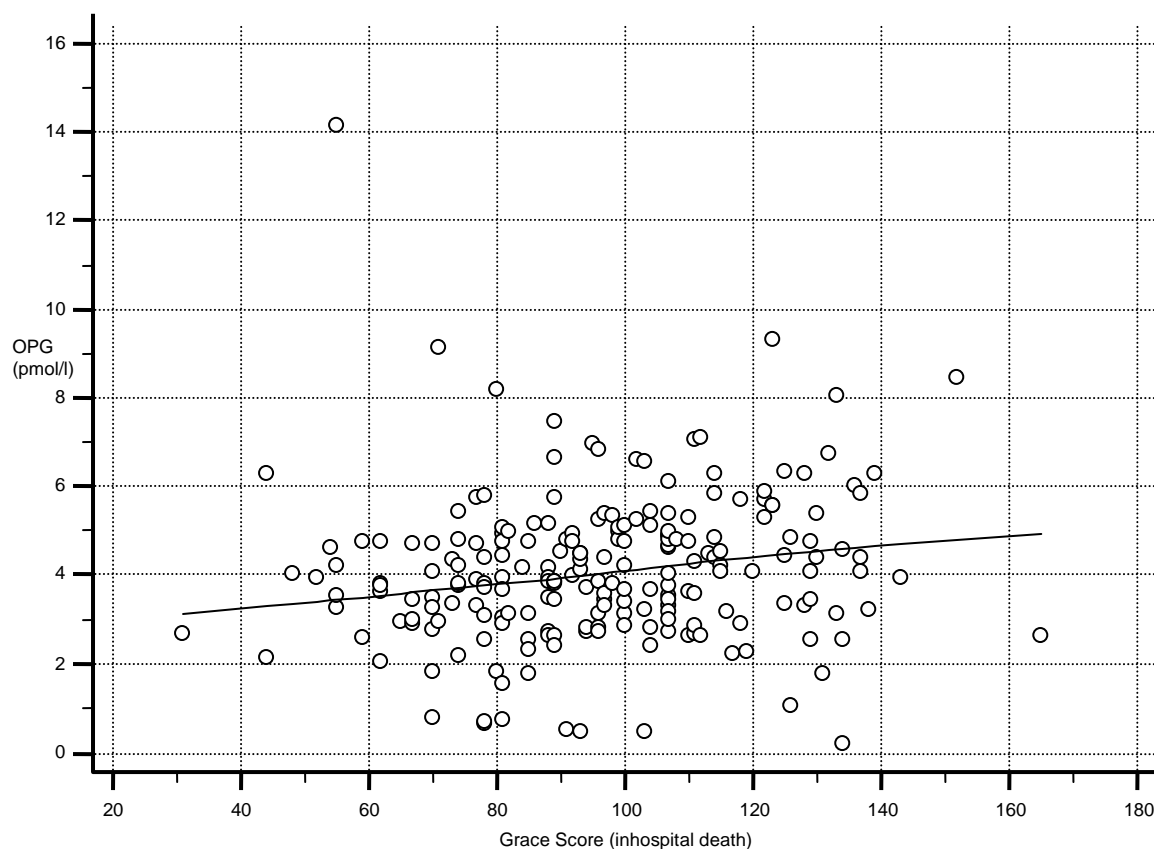
Ryc. 5. Porównanie średniego stężenia OPG dla ryzyka (niskie i pośrednie) w skali Antmana.

4.4.5. Zależność między stężeniem OPG a skalą GRACE

Tabela 5. Zależność między stężeniem OPG a punktacją w skali GRACE określającą śmiertelność wewnątrzszpitalną.

Liczba probantów	213
Współczynnik korelacji rang Spearmana (rho)	0,190
Poziom istotności	$p=0,005$

Zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem OPG a wynikiem w skali GRACE określającym śmiertelność wewnątrzszpitalną ($p=0,005$).

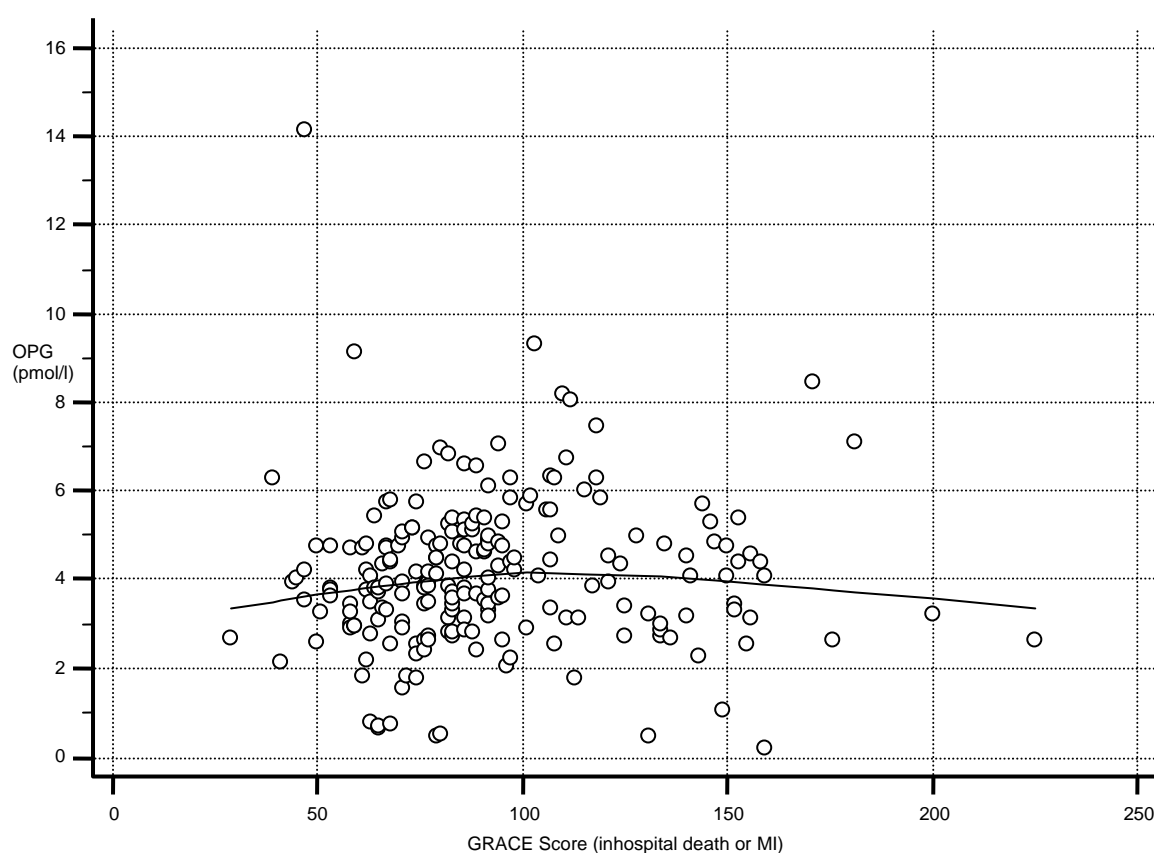


Ryc. 6. Zależność stężenia OPG w stosunku do wyliczonej wg skali GRACE śmiertelności wewnątrzszpitalnej.

Tabela 6. Zależność między stężeniem OPG a śmiertelnością i zawałami serca wewnątrzszpitalnymi wg punktacji w skali GRACE.

Liczba probantów	213
Współczynnik korelacji rang Spearmana (rho)	0,130
Poziom istotności	$p=0,058$

Brak istotnej korelacji pomiędzy stężeniem OPG a punktacją w skali GRACE określającą wewnątrzszpitalną śmiertelność i zawały serca ($p=0,058$).

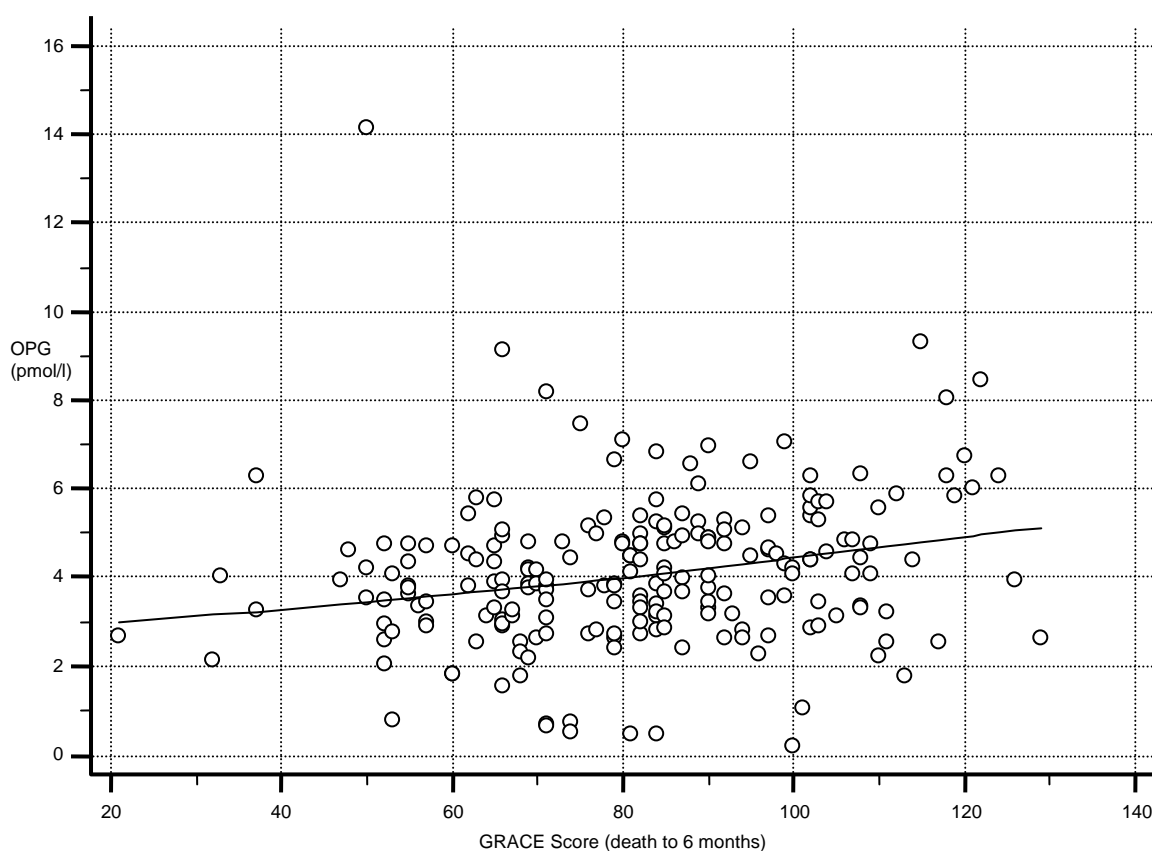


Ryc. 7. Zależność stężenia OPG w stosunku do wyliczonej wg skali GRACE śmiertelności wewnątrzszpitalnej i zawałów serca.

Tabela 7. Zależność między stężeniem OPG a śmiertelnością 6-miesięczną w skali GRACE.

Liczba probantów	213
Współczynnik korelacji rang Spearmana (rho)	0,238
Poziom istotności	$p=0,0005$

Zaobserwowano istotną dodatnią korelację pomiędzy stężeniem OPG a punktacją w skali GRACE określającą śmiertelność w obserwacji 6-miesięcznej ($p=0,0005$).

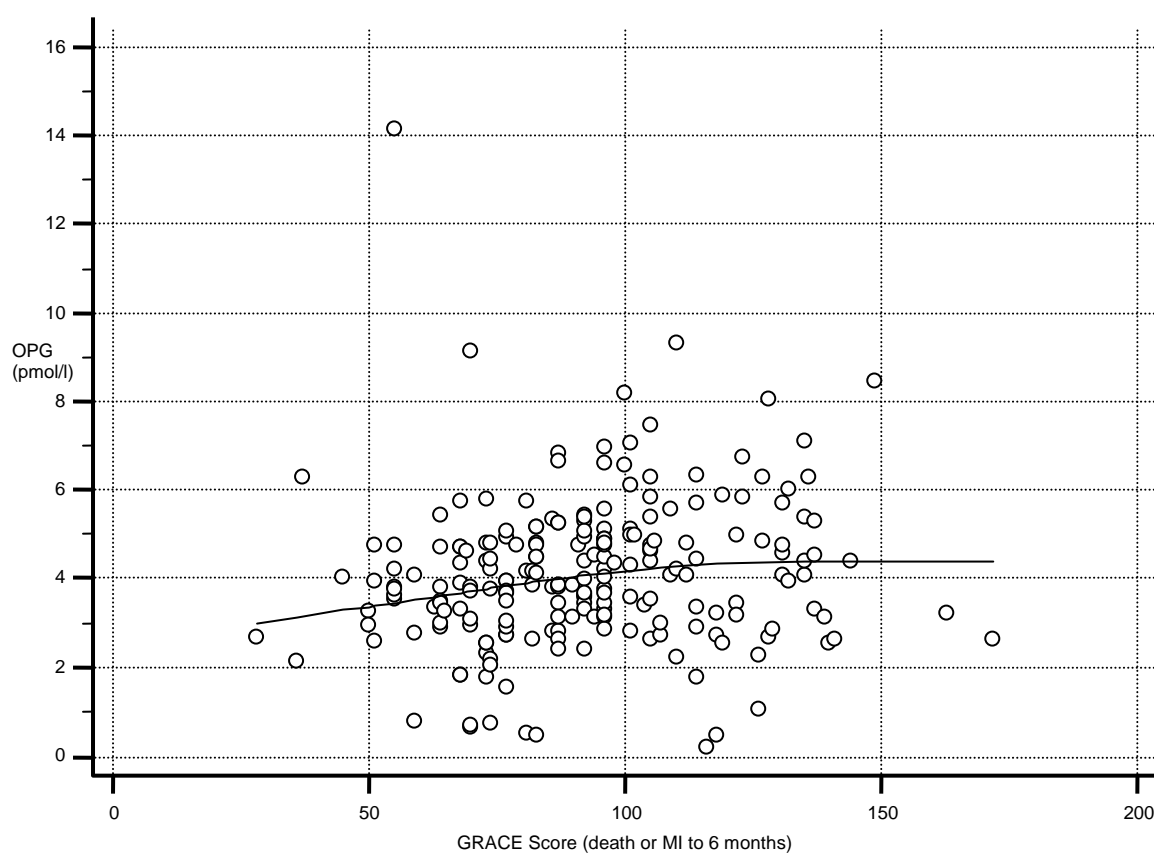


Ryc. 8. Zależność stężenia OPG w stosunku do wyliczonej wg skali GRACE śmiertelności 6-miesięcznej.

Tabela 8. Zależność między stężeniem OPG a śmiertelnością i zawałami serca w obserwacji 6-miesięcznej w skali GRACE.

Liczba probantów	213
Współczynnik korelacji rang Spearmana (rho)	0,192
Poziom istotności	$p=0,005$

Zaobserwowano istotną dodatnią korelację pomiędzy stężeniem OPG a punktacją w skali GRACE dla śmiertelności i zawałów serca w obserwacji 6-miesięcznej ($p=0,0005$).



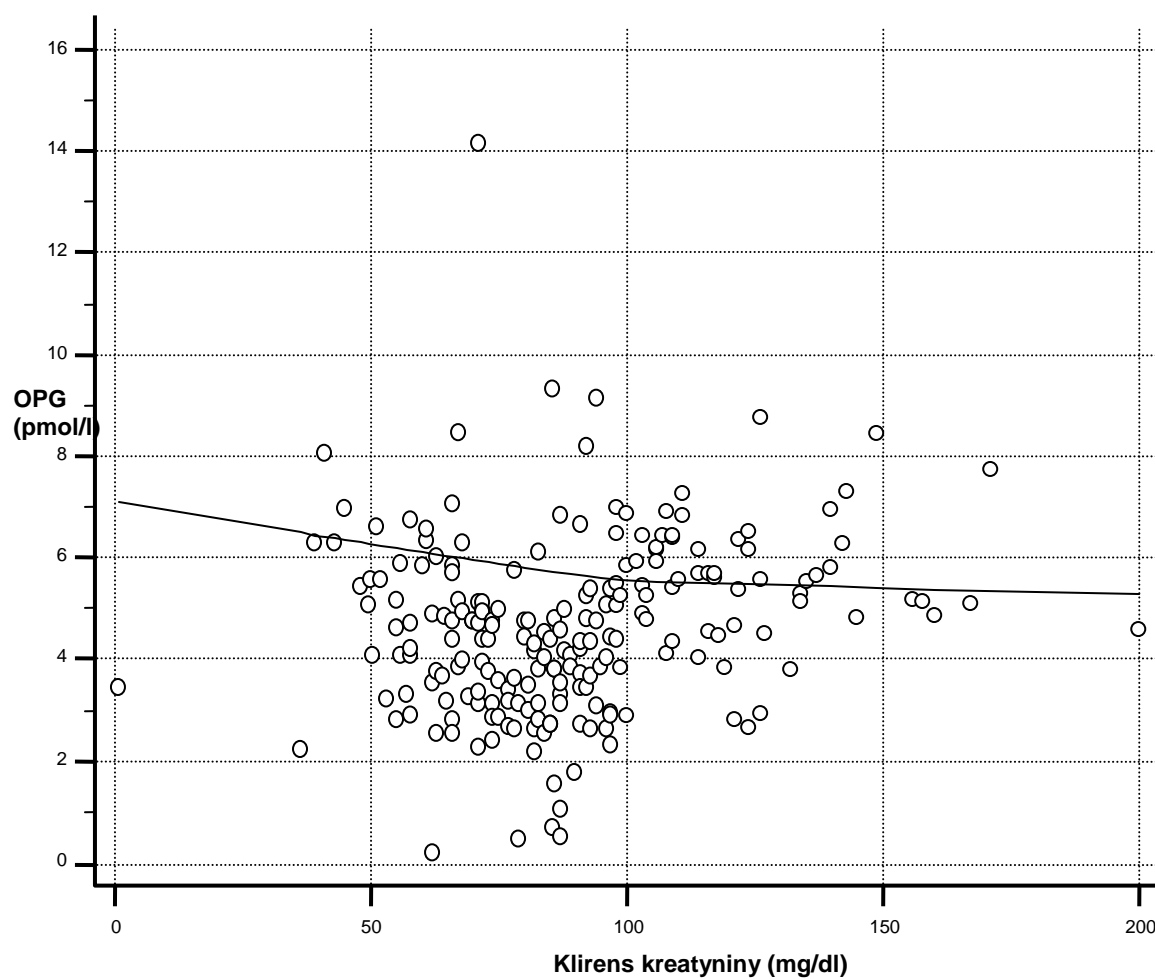
Ryc. 9. Zależność stężenia OPG w stosunku do wyliczonej wg skali GRACE śmiertelności i zawałów serca w obserwacji 6-miesięcznej.

4.4.6. Zależność między stężeniem OPG a klirensem kreatyniny

Tabela 9. Zależność między stężeniem OPG a klirensem kreatyniny.

Liczba probantów	211
Współczynnik korelacji rang Spearmana (rho)	-0,206
Poziom istotności	$p=0,002$

Zaobserwowano istotną korelację pomiędzy stężeniem OPG a klirensem kreatyniny – stężenie OPG rosło wraz ze spadkiem GFR ($p=0,002$).



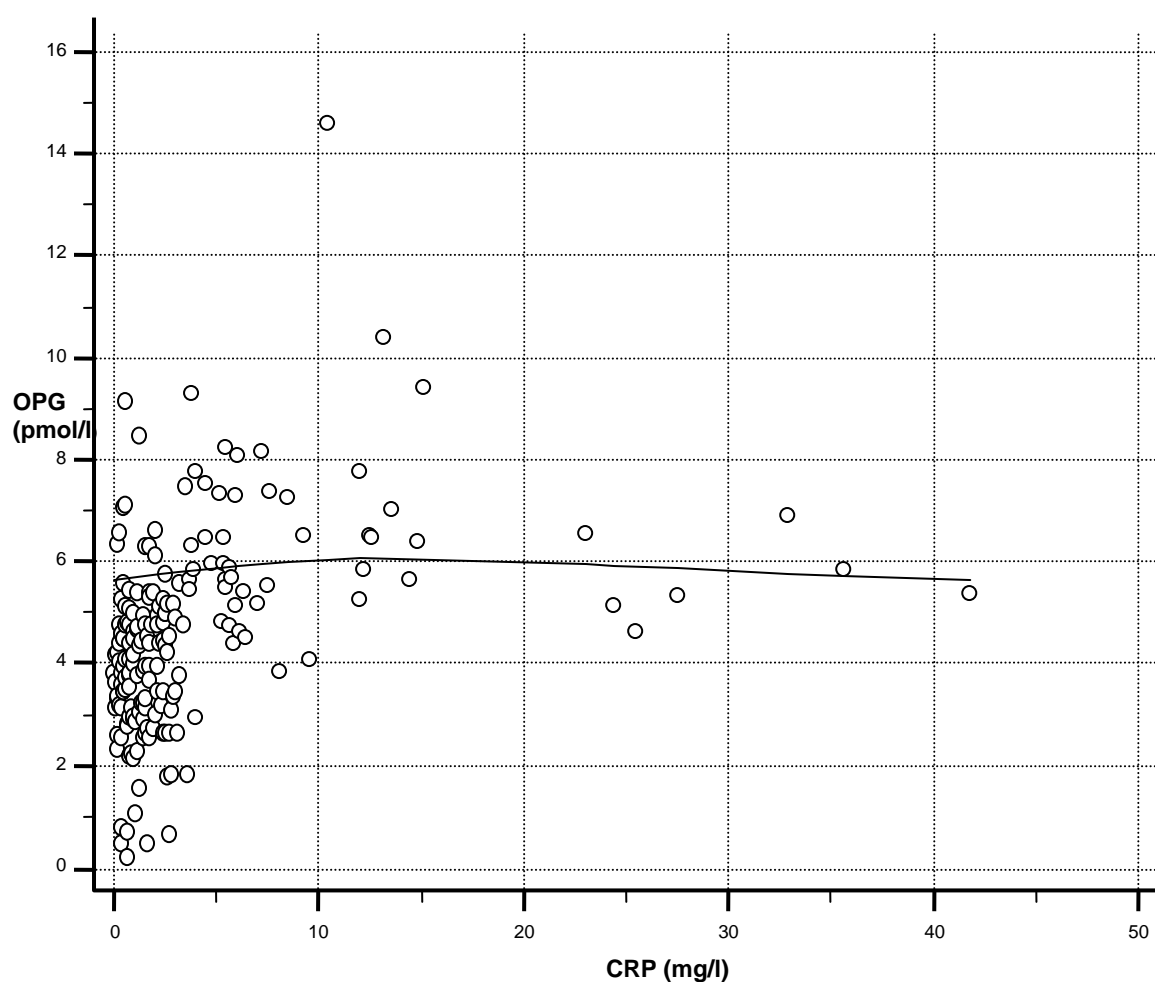
Ryc. 10. Zależność stężenia OPG z klirensem kreatyniny.

4.4.7. Zależność między stężeniem OPG a CRP

Tabela 10. Zależność między stężeniem OPG a CRP.

Liczba probantów	191
Współczynnik korelacji rang Spearmana (rho)	0,145
Poziom istotności	$p=0,045$

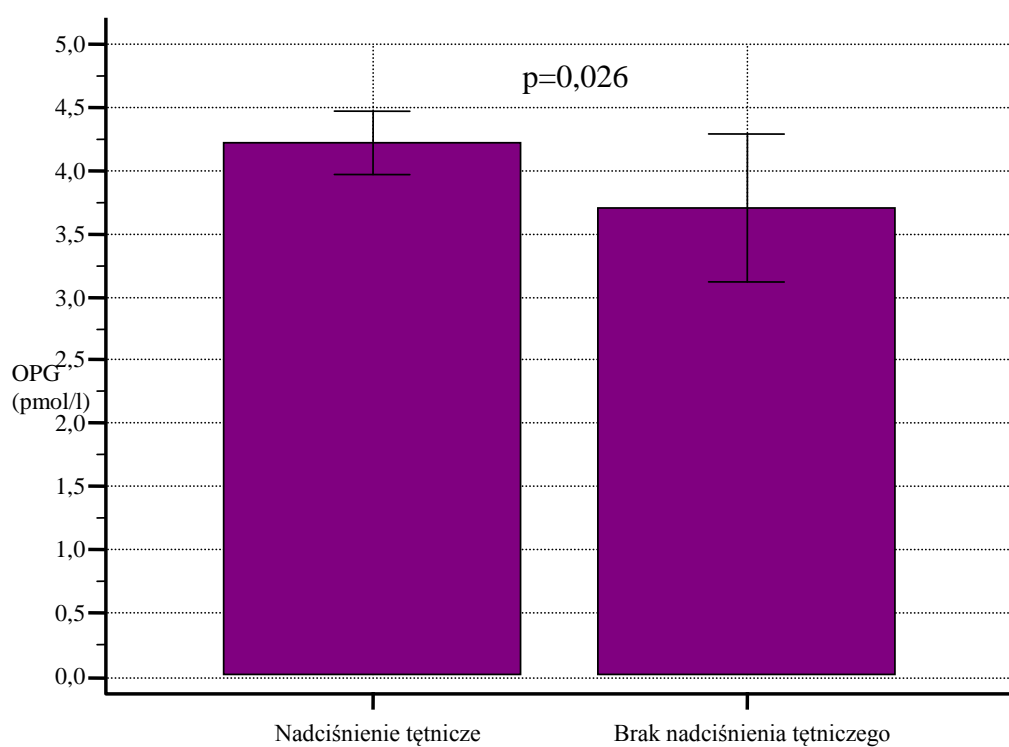
Zaobserwowano bardzo słabą dodatnią korelację pomiędzy stężeniem OPG a CRP. Wynik może być niewystarczająco dokładny z racji słabej reprezentatywności wyższych wartości CRP ($p=0,045$).



Ryc. 11. Zależność stężenia OPG ze stężeniem CRP.

4.4.8. Zależność między stężeniem OPG a nadciśnieniem tętniczym

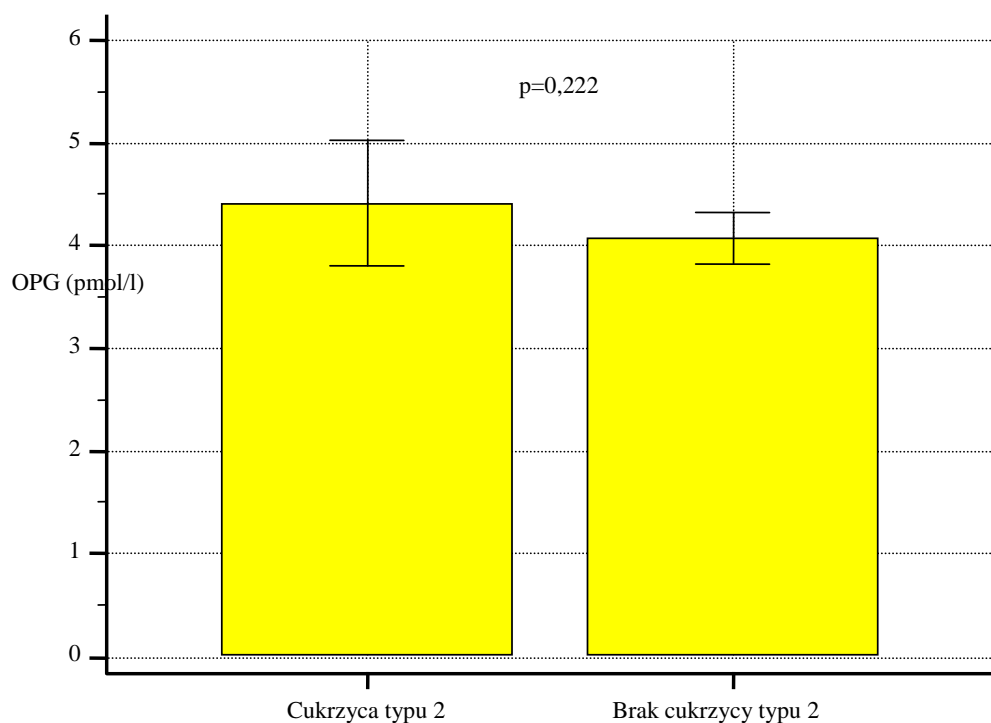
Analizując stężenie OPG w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia tętniczego, stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie OPG u chorych z nadciśnieniem tętniczym ($p=0,026$). Średnie stężenie OPG w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym wyniosło $4,21 \pm 1,63$ pmol/l, zaś w grupie bez nadciśnienia tętniczego $3,70 \pm 1,89$ pmol/l (Ryc. 12).



Ryc. 12. Średnie wartości stężenia OPG a obecność nadciśnienia tętniczego.

4.4.9. Zależność między stężeniem OPG a cukrzycą typu 2

Oceniając stężenie OPG w grupie chorych z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy stężenia OPG w obu grupach ($p=0,222$). Średnie stężenie OPG w grupie chorych z cukrzycą typu 2 wyniosło $4,41 \pm 1,56$ pmol/l, zaś w grupie bez cukrzycy typu 2 miało wartość $4,06 \pm 1,71$ pmol/l (Ryc. 13).



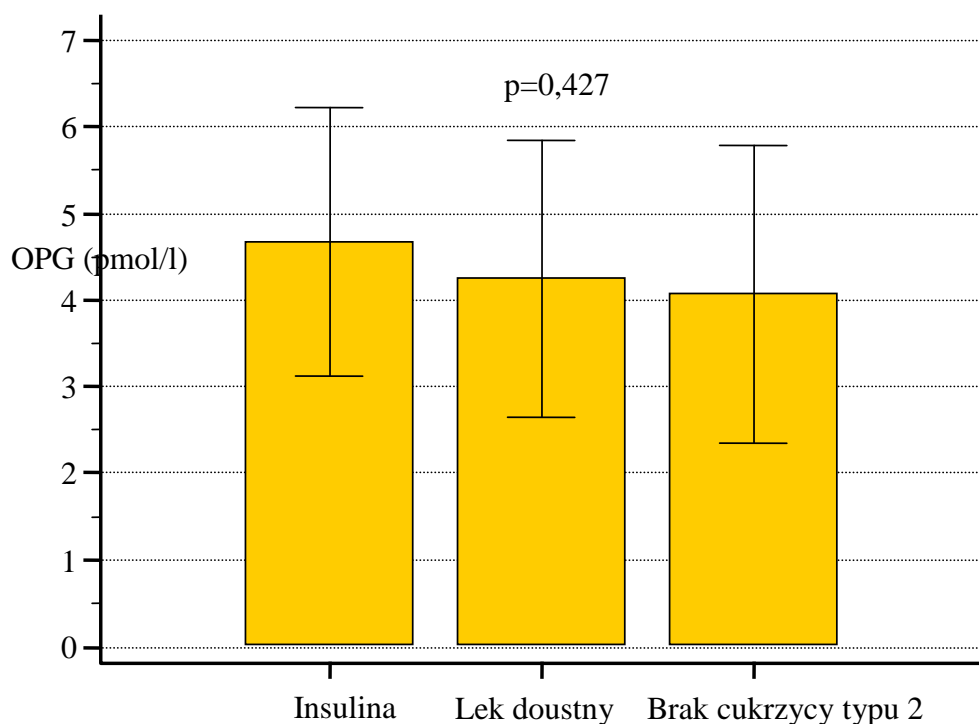
Ryc. 13. Średnie wartości stężenia OPG a obecność cukrzycy typu 2.

Tabela 11. Cukrzyca z uwzględnieniem leków a OPG.

Cukrzyca	OPG (pmol/l)		
	Insulina	Lek doustny	Brak cukrzycy typu 2
Liczba probantów	11	17	186
Średnia	4,67	4,24	4,06
Odchylenie standardowe	1,54	1,59	1,71

Poziom istotności	$p = 0,427$
-------------------	-------------

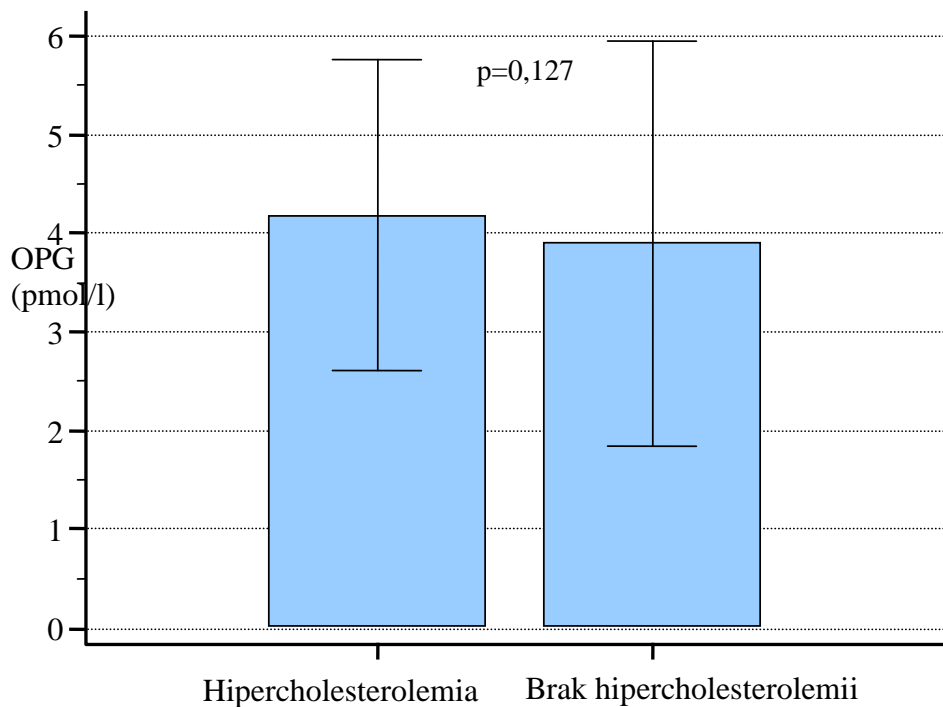
Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w stężeniu OPG u chorych leczonych insuliną w porównaniu z chorymi stosującymi jedynie leki doustne oraz pacjentami bez cukrzycy typu 2 ($p=0,427$; Ryc. 14).



Ryc. 14. Średnie wartości OPG a leczenie cukrzycy typu 2 i brak cukrzycy typu 2.

4.4.10. Zależność między stężeniem OPG a hipercholesterolemią

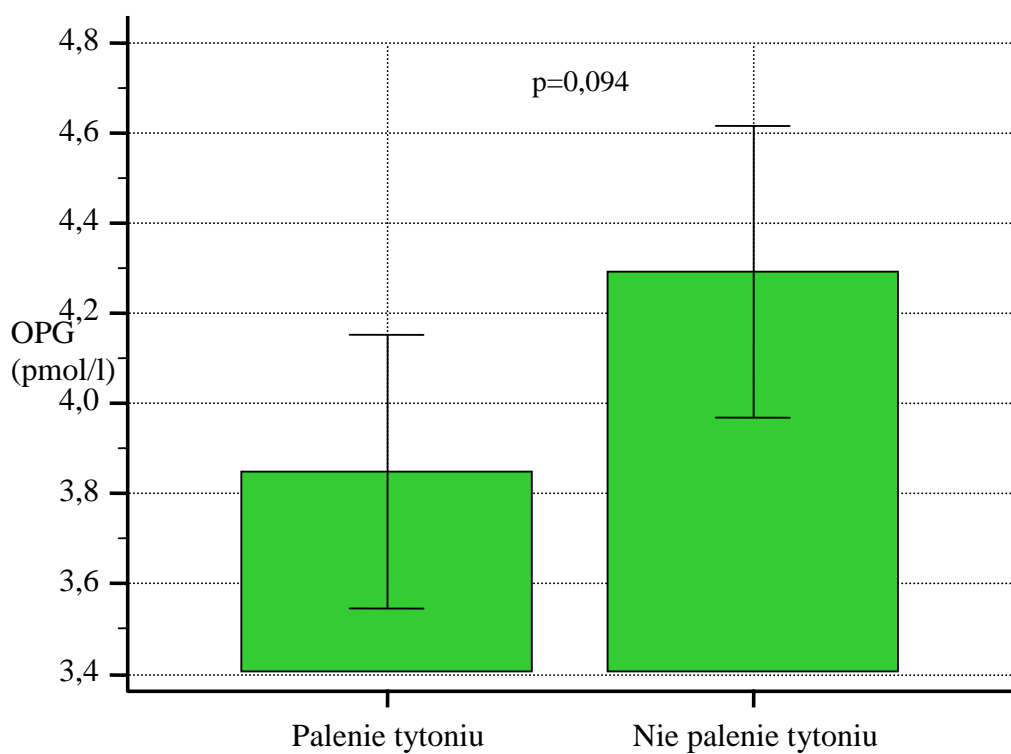
Analizując stężenie OPG w grupie chorych z hipercholesterolemią i bez hipercholesterolemii, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stężeniu OPG w obu grupach ($p=0,127$). Średnie stężenie OPG w grupie chorych z hipercholesterolemią wyniosło $4,18 \pm 1,57$ pmol/l, natomiast w grupie bez hipercholesterolemii $3,90 \pm 2,05$ pmol/l (Ryc. 15).



Ryc. 15. Średnie wartości stężenia OPG a obecność hipercholesterolemii.

4.4.11. Zależność między stężeniem OPG a paleniem tytoniu

Analizując stężenie OPG w grupie chorych palących tytoń (obecnie i w przeszłości) oraz nigdy niepalących tytoniu, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy stężenia OPG w obu grupach ($p=0,094$). Średnie stężenie OPG w grupie chorych palących tytoń wynosiła $3,84 \pm 1,42$ pmol/l, zaś w grupie niepalących $4,29 \pm 1,84$ pmol/l (Ryc. 16).



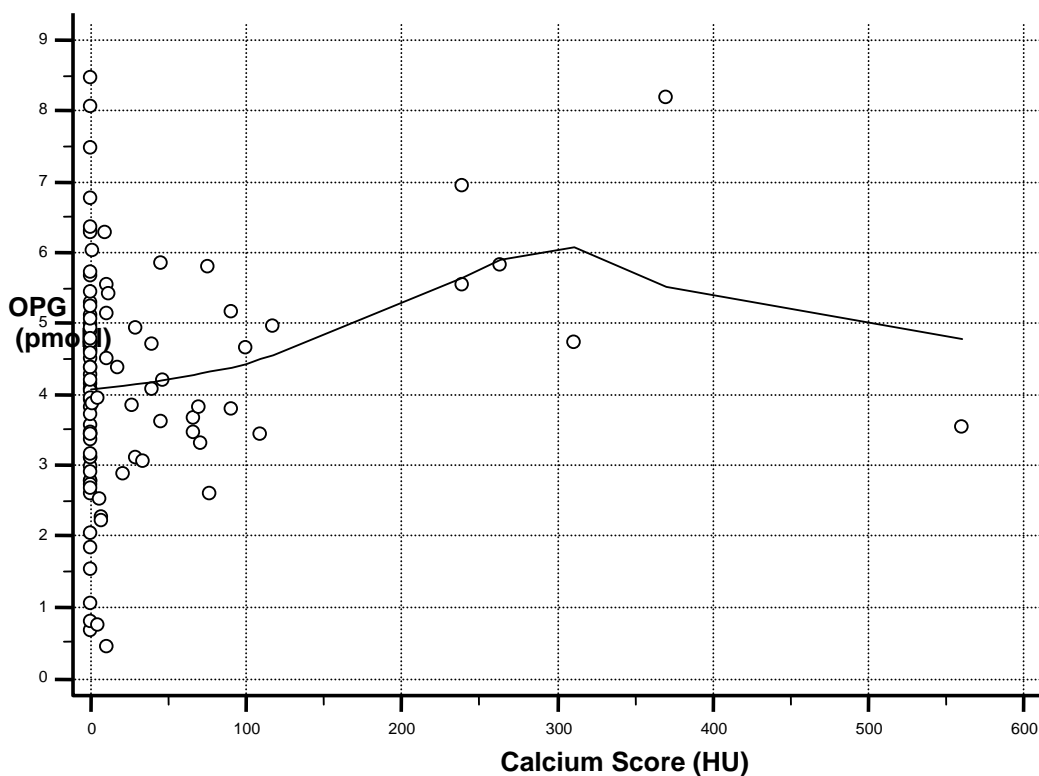
Ryc. 16. Średnie wartości stężenia OPG a palenie tytoniu w wywiadzie.

4.4.12. Zależność między stężeniem OPG a wskaźnikiem uwapnienia tętnic wieńcowych

Tabela 12. Zależność między stężeniem OPG a Calcium Score.

Liczba probantów	102
Współczynnik korelacji rang Spearmana (rho)	0,0743
Poziom istotności	$p=0,458$

Nie wykazano istotnego statystycznie związku pomiędzy stężeniem OPG a Calcium Score ($p=0,458$). Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych w grupie wszystkich chorych, którym wykonano angio-TK tętnic wieńcowych był niski, wobec czego mamy do czynienia z niedostateczną reprezentatywnością wyższego wyniku CACS, mogącego mieć wpływ na poziom istotności korelacji ze stężeniem OPG (Ryc. 17).



Ryc.17. Zależność stężenia OPG z wartościami wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych.

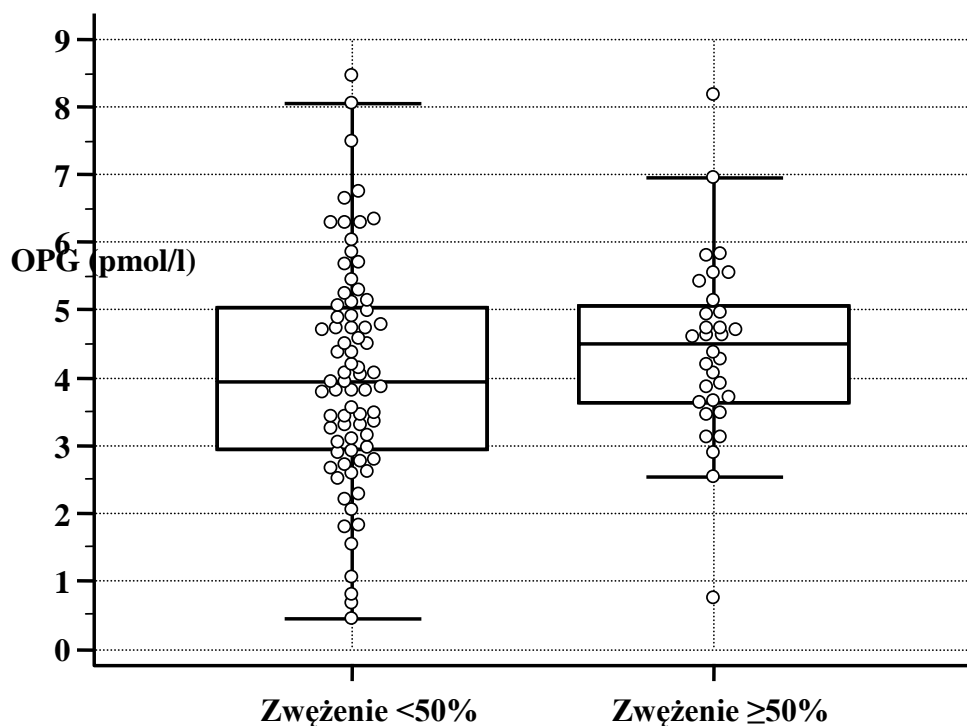
4.4.13. Zależność między stężeniem OPG a zwężeniami tętnic wieńcowych w ocenie angio-TK tętnic wieńcowych w przedziałach <50% i ≥50%

Tabela 13. Zależność między stężeniem OPG a zwężeniami tętnic wieńcowych w ocenie angio-TK tętnic wieńcowych w przedziałach <50% i ≥50%.

	OPG (pmol/l)	
	nie	tak
Zwężenie ≥50%		
Liczba probantów	76	32
Średnia	4,04	4,42
Odchylenie standardowe	1,65	1,35

Dwustronne prawdopodobieństwo $p = 0,18$

Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy stężeniem OPG w grupie chorych ze zwężeniem tętnic wieńcowych ≥50% a zwężeniem <50% ($p = 0,18$; Ryc. 18).



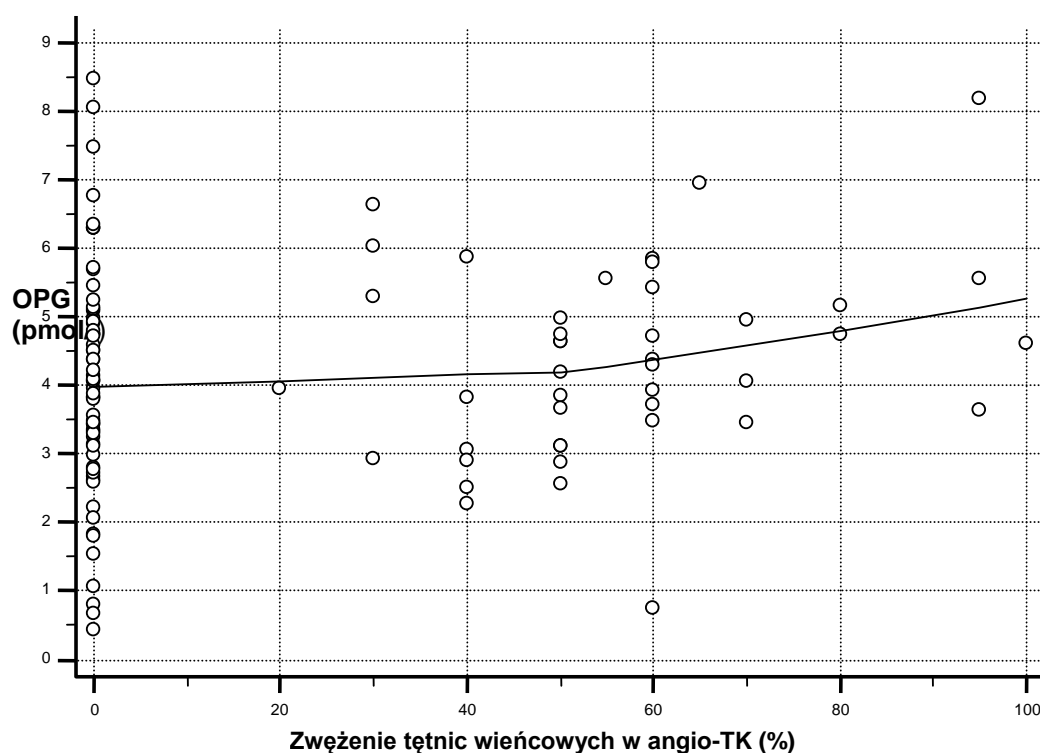
Ryc. 18. Wartości stężenia OPG w zależności od zwężeniami tętnic wieńcowych w przedziałach <50% i ≥50% w ocenie angio-TK tętnic wieńcowych.

4.4.14. Zależność między stężeniem OPG a ilościowym zwężeniem tętnicy wieńcowej w ocenie angio-TK tętnic wieńcowych

Tabela 14. Zależność między stężeniem OPG a ilościowym zwężeniem tętnic wieńcowych w ocenie angio-TK tętnic wieńcowych.

Liczba probantów	108
Współczynnik korelacji rang Spearmana (rho)	0,139
Poziom istotności	$p=0,152$

Brak istotnej korelacji pomiędzy poszczególnymi wartościami zwężeń tętnic wieńcowych a stężeniem OPG ($p=0,152$). Podobnie, jak w poprzedniej analizie, może to być związane ze zdecydowaną przewagą pacjentów bez zwężenia (Ryc. 19).



Ryc. 19. Zależność stężenia OPG w stosunku do ilościowych zwężeń tętnic wieńcowych w ocenie angio-TK tętnic wieńcowych.

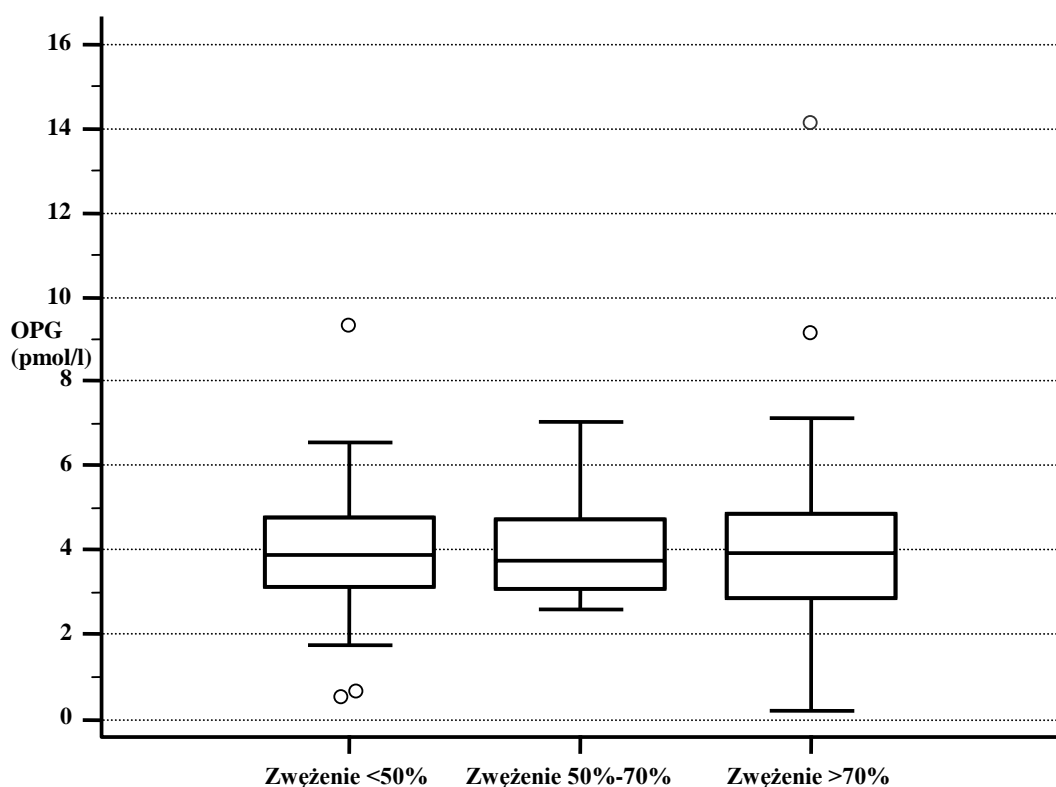
4.4.15. Zależność między stężeniem OPG a zwężeniami w tętnicach wieńcowych w koronarografii w przedziałach: <50%, 50-70% i >70%

Tabela 15. Zależność między stężeniem OPG a zwężeniami w tętnicach wieńcowych w koronarografii w przedziałach: <50%, 50-70% i >70%

Zwężenie	OPG (pmol/l)		
	<50%	50-70%	>70%
Liczba probantów	46	10	50
Średnia	3,92	4,08	4,22
Odchylenie standardowe	1,56	1,31	2,14

Poziom istotności	$p = 0,94$
-------------------	------------

Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy stężeniem OPG w poszczególnych grupach stopnia zwężenia tętnic wieńcowych ($p = 0,94$; Ryc. 20).



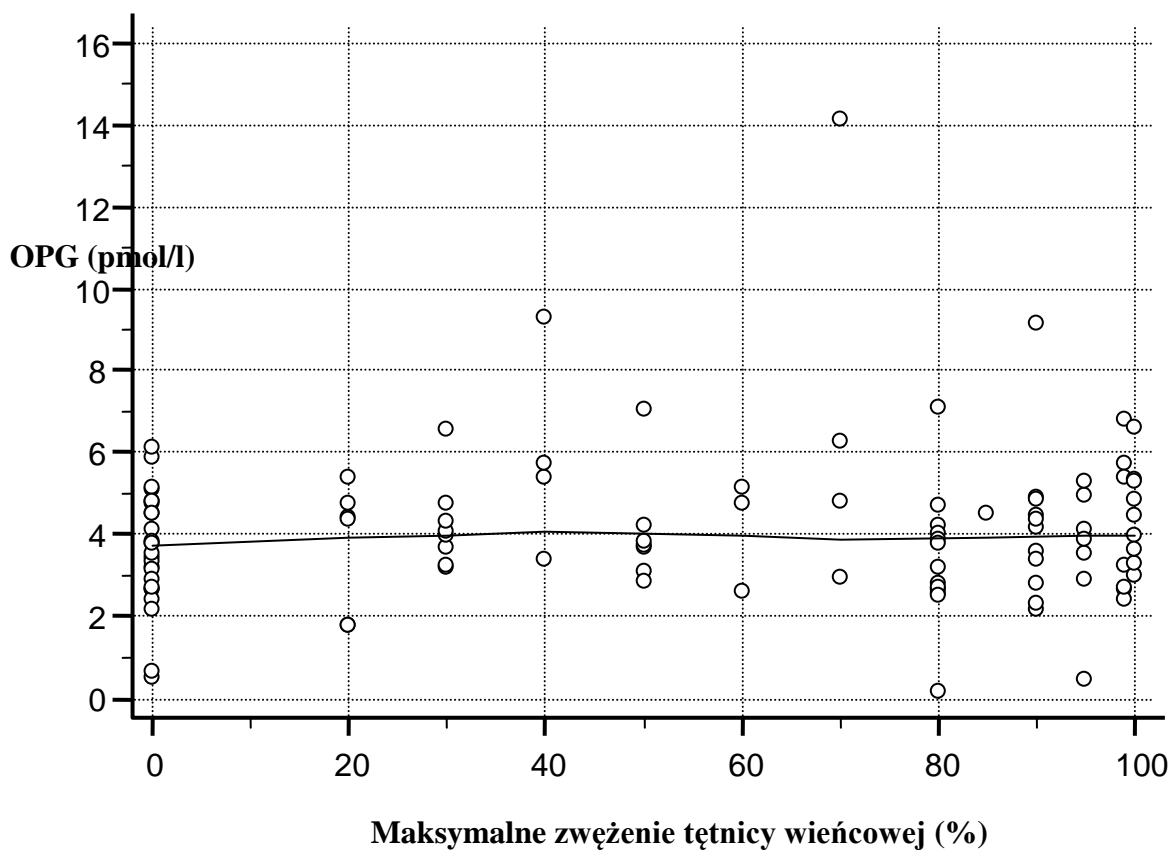
Ryc. 20. Wartości stężenia OPG w zależności od zmian w tętnicach wieńcowych w przedziałach <50%, 50-70% i >70%.

4.4.16. Zależność między stężeniem OPG a ilościowym zwężeniem tętnicy wieńcowej w koronarografii

Tabela 16. Zależność między stężeniem OPG a ilościowym zwężeniem tętnicy wieńcowej w koronarografii.

Liczba probantów	106
Współczynnik korelacji rang Spearmana (rho)	0,0747
Poziom istotności	$p=0,446$

Brak korelacji pomiędzy stężeniem OPG a poszczególnymi poziomami zwężenia tętnic wieńcowych w podgrupie koronarografii ($p=0,446$; Ryc. 21).



Ryc. 21. Zależność między wartościami OPG a poszczególnymi maksymalnymi zwężeniami w tętnicach wieńcowych w koronarografii.

4.4.17. Zależność między stężeniem OPG a jakimkolwiek zwężeniem tętnic wieńcowych zarówno w ocenie angio-TK tętnic wieńcowych jak i koronarografii

Tabela 17. Zależność między stężeniem OPG a jakimkolwiek zwężeniem tętnic wieńcowych zarówno w ocenie angio-TK tętnic wieńcowych jak i koronarografii.

	Brak zwężeń	Obecne zwężenia
Liczba probantów	91	123
Najniższa wartość	0,4300	0,1600
Najwyższa wartość	8,4700	14,1400
Mediana	3,8200	4,0600

Dwustronne prawdopodobieństwo	$p = 0,257$
-------------------------------	-------------

Brak istotnej różnicy w poziomie OPG w zależności od obecności zwężenia ($p=0,257$).

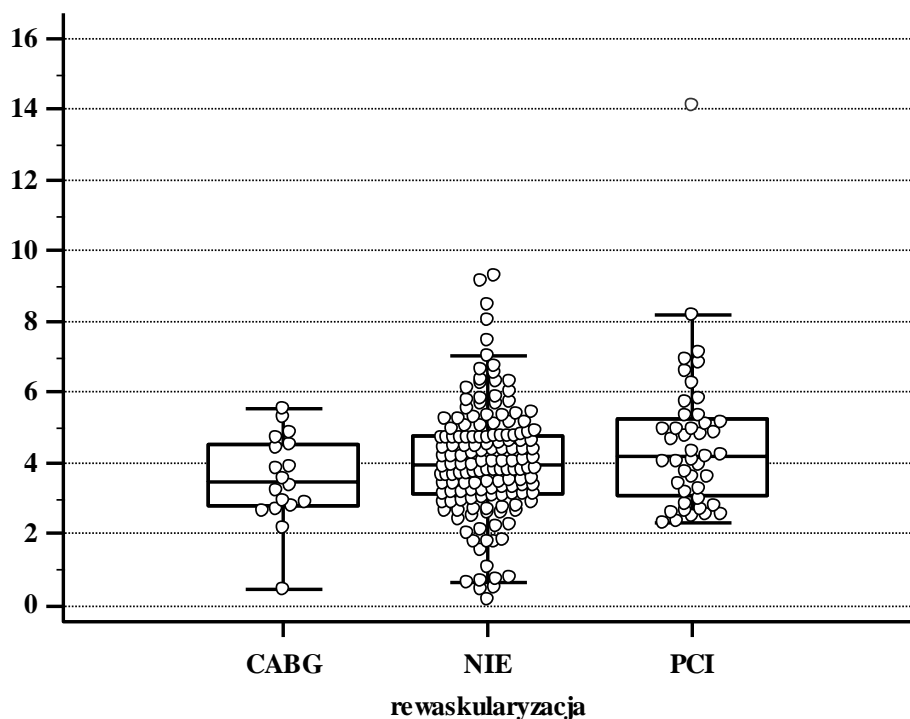
4.4.18. Zależność między stężeniem OPG a sposobem rewaskularyzacji (PCI vs CABG) i brakiem rewaskularyzacji

Tabela 18. Zależność między stężeniem OPG a sposobem rewaskularyzacji (PCI vs CABG) i brakiem rewaskularyzacji.

	OPG (pmol/l)		
Rewaskularyzacja	CABG	BRAK	PCI
Liczba probantów	18	152	44
Średnia	3,54	4,04	4,57
Odchylenie standardowe	1,25	1,60	2,07

Poziom istotności	$p = 0,187$
-------------------	-------------

Brak istotnej statystycznie różnicy w stężeniu OPG u chorych poddanych różnym metodom rewaskularyzacji, tj. PCI lub CABG oraz brakiem rewaskularyzacji ($p=0,187$; Ryc. 22).



Ryc. 22. Wartości stężenia OPG u chorych poddanych CABG, PCI oraz w grupie chorych bez rewaskularyzacji.

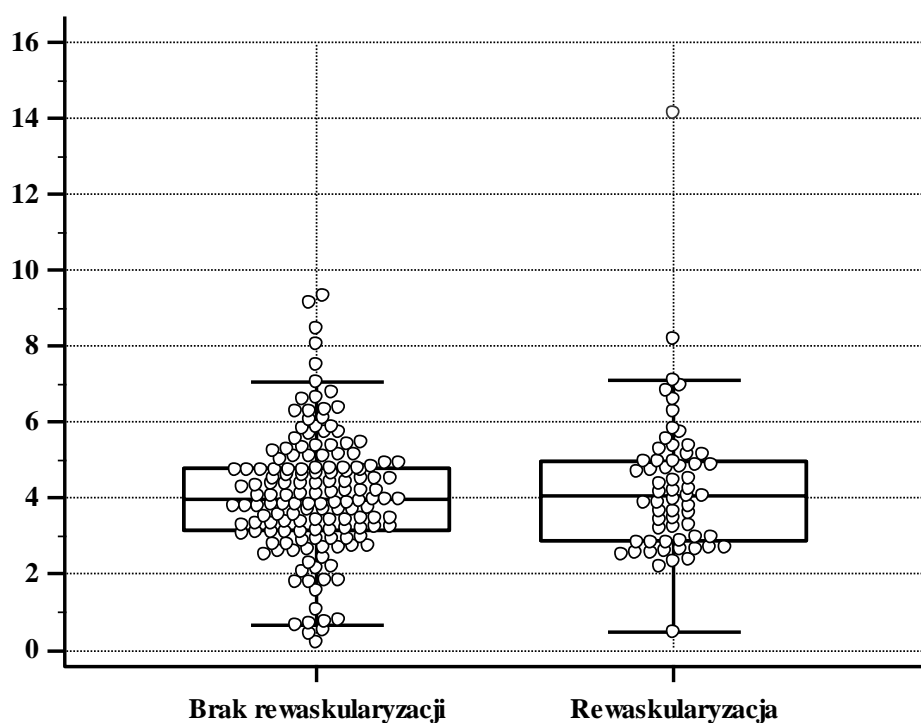
4.4.19. Zależność między stężeniem OPG a sposobem rewaskularyzacji (PCI lub CABG) i brakiem rewaskularyzacji

Tabela 19. Zależność między stężeniem OPG a sposobem rewaskularyzacji (PCI lub CABG) i brakiem rewaskularyzacji.

	Brak rewaskularyzacji	Rewaskularyzacja
Liczba probantów	152	62
Najniższa wartość	0,16	0,44
Najwyższa wartość	9,32	14,14
Mediana	3,95	4,04

Dwustronne prawdopodobieństwo	$p = 0,773$
-------------------------------	-------------

Brak istotnej różnicy pomiędzy grupą z i bez rewaskularyzacji w poziomie OPG ($p=0,773$; Ryc. 23).



Ryc. 23. Wartości stężenia OPG w grupie chorych poddanych i nie poddanych rewaskularyzacji.

4.4.20. Niezależny wpływ stężenia OPG na zwężenie tętnic wieńcowych

Tabela 20. Regresja wieloczynnikowa niezależnego wpływu stężenia OPG na zwężenie (ilościowe).

Niezależne zmienne	Współczynnik regresji	Błąd standardowy	<i>p</i>
(stała)	-54,8821		
OPG (pmol/l)	1,4194	1,4437	0,326
Wiek	0,9063	0,2792	0,001
Płeć	20,4786	5,1295	0,0001
Cukrzyca	9,3076	7,1078	0,191
Nadciśnienie tętnicze	17,3061	6,4059	0,007
Hipercholesterolemia	-0,1950	5,8087	0,973
Palenie tytoniu	14,7430	5,1150	0,004

Przeprowadzono analizę wieloczynnikową, która uwzględniała wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze i palenie tytoniu jako niezależne czynniki ryzyka wpływające na zwiększenie poziomu zwężenia tętnic wieńcowych. Stężenie OPG okazało się nieistotne, co nie pozwala nam wyciągnąć podobnego wniosku na jego temat.

Tabela 21. Regresja logistyczna wieloczynnikowa niezależnego wpływu stężenia OPG na zwężenie 50%

Zmienna	Iloraz szans	95% CI	<i>p</i>
OPG (pmol/l)	1,0830	0,9009 - 1,3019	0,356
Wiek	1,0658	1,0260 - 1,1072	0,001
Płeć	3,6569	1,8806 - 7,1107	<0,0001
Cukrzyca	1,4091	0,5992 - 3,3136	0,432
Nadciśnienie tętnicze	2,9449	1,2161 - 7,1317	0,016
Hipercholesterolemia	1,2280	0,5882 - 2,5638	0,584
Palenie tytoniu	2,8584	1,4509 - 5,6314	0,0024

Podobnie jak poprzednio wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze i palenie tytoniu są istotnymi czynnikami ryzyka zwężenia tętnic wieńcowych.

Tabela 22. Regresja logistyczna wieloczynnikowa niezależnego wpływu OPG na zwężenie (dowolne).

Zmienna	Iloraz szans	95% CI	<i>p</i>
OPG (pmol/l)	1,1250	0,9385 - 1,3486	0,202
Wiek	1,0477	1,0101 - 1,0868	0,012
Płeć	2,8245	1,4320 - 5,5712	0,002
Cukrzyca	2,6626	0,9896 - 7,1640	0,052
Nadciśnienie tętnicze	3,7403	1,6228 - 8,6211	0,002
Hipercholesterolemia	1,0312	0,4914 - 2,1641	0,935
Palenie tytoniu	2,5548	1,2975 - 5,0306	0,006

Podobnie jak poprzednio wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze i palenie tytoniu są istotnymi czynnikami ryzyka zwężenia tętnic wieńcowych. Dodatkowo cukrzyca ma graniczną wartość *p*.

4.4.21. Niezależny wpływ stężenia OPG na ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego (rehospitalizacji) w obserwacji 6-miesięcznej

Tabela 23. Niezależny wpływ stężenia OPG na ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego (rehospitalizacji) w obserwacji 6-miesięcznej.

Zmienna	Iloraz szans	95% CI	<i>p</i>
OPG (pmol/l)	1,0596	0,8232 do 1,3640	0,653

Analiza regresji logistycznej nie wykazała istotnego wpływu stężenia OPG na ryzyko wystąpienia 6-miesięcznego incydentu w postaci rehospitalizacji ($p=0,653$).

Tabela 24. Porównanie stężenia OPG u pacjentów z i bez rehospitalizacji.

	OPG (pmol/l)	
	nie	tak
Liczba probantów	183	21
Średnia	4,09	4,26
Odchylenie standardowe	1,67	1,96

Dwustronne prawdopodobieństwo	$p = 0,741$
-------------------------------	-------------

Nie wykazano istotnej różnicy w stężeniu OPG pomiędzy pacjentami, u których wystąpiła i nie wystąpiła rehospitalizacja w obserwacji 6-miesięcznej ($p=0,741$).

5. Omówienie wyników i dyskusja

Niniejsza rozprawa doktorska opiera się na randomizowanym prospektywnym jednośrodkowym badaniu klinicznym, którego częścią była analiza stężenia osteoprotegeryny w korelacji z nasileniem zmian miażdżycowych u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST niskiego i pośredniego ryzyka ocenianego za pomocą skali GRACE oraz skali Antmana.

Zwężenia tętnic wieńcowych. Uzyskane wyniki nie wykazują korelacji pomiędzy stężeniem OPG a zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych. Nie stwierdzono różnicy w poziomie OPG u chorych z różnym stopniem zwężenia tętnic wieńcowych niezależnie od metody obrazowania, czyli poniżej 50%, w przedziale 50-70% oraz powyżej 70% u chorych, u których wykonano koronarografię ani w przedziale poniżej 50% i powyżej 50% u pacjentów poddanych pierwotnie angio-TK tętnic wieńcowych. Co więcej, stężenie OPG nie różniło się istotnie pomiędzy chorymi bez jakichkolwiek zmian w tętnicach wieńcowych oraz tymi, którzy zmiany posiadali. Pozwala to na wyciągnięcie wniosku, iż OPG nie może służyć jako marker w rozpoznawaniu chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST niskiego i pośredniego ryzyka. W pracy nie analizowano chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST wysokiego ryzyka ani chorych z zawałem mięśnia sercowego – wyniki w tej grupie chorych mogą być odmienne od przedstawionych powyżej. Uzyskane dane różnią się zasadniczo od tych dostępnych w światowym piśmiennictwie. Większość badań wskazuje na obecność wyższych stężeń OPG u chorych ze stabilną chorobą wieńcową, ostrymi zespołami wieńcowymi, w tym zawałem mięśnia sercowego. W analizie obejmującej kilkanaście badań, przeprowadzonej przez duńskich badaczy, stwierdzono istotnie wyższe stężenia OPG w powyższych grupach chorych, w tym chorych z dławicą piersiową niestabilną [61]. Podobnie włoscy badacze pod kierownictwem Palazzuoli stwierdzili wyższe stężenia OPG u chorych z dławicą stabilną, dławicą niestabilną oraz zawałem mięśnia sercowego w porównaniu do osób bez choroby wieńcowej [62]. Najnowsze prace pokazują jednak, że pojedynczy pomiar OPG, podobnie jak w niniejszym badaniu, ma ograniczoną wartość w rozpoznawaniu choroby wieńcowej, autorzy wykazują, iż najwyższe stężenie OPG rejestruje się w przypadku zawału mięśnia sercowego [63].

Nieinwazyjne badania obrazowe. W diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST szczególną rolę, poza badaniem podmiotowym i przedmiotowym oraz

elektrokardiogramem, odgrywają ocena biomarkerów oraz badania obrazowe nieinwazyjne i ostatecznie inwazyjne (koronarografia) [48]. Diagnostyka bólu w klatce piersiowej jest wyzwaniem dla systemu opieki zdrowotnej, a jego skala jest coraz większa - obecnie corocznie w USA zgłasza się do SOR ponad 6 milionów chorych z bólem w klatce piersiowej [64]. Dlatego tak istotne jest, aby koronarografia była badaniem końcowym, jednocześnie oferującym terapię – angioplastykę tętnicy odpowiedzialnej za ostry incydent wieńcowy, zaś wcześniejsza diagnostyka opierała się głównie o obrazową ocenę nieinwazyjną. Do takich badań należy echokardiografia, rezonans magnetyczny serca, scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego oraz angiografia tomografii komputerowej. Najważniejszym badaniem jest usg serca, które w warunkach ostrego niedokrwienia umożliwia wykrycie regionalnych zaburzeń kurczliwości lewej komory serca pod postacią hipokinezy lub akinezy poszczególnych segmentów mięśnia sercowego oraz ocenę globalnej funkcji lewej komory. Co więcej, echokardiografia pełni ważną funkcję w diagnostyce różnicowej, umożliwiając wykrycie innych stanów mogących odpowiadać za ból w klatce piersiowej, jak rozwarstwienie aorty, zatorowość płucną, stenozę aortalną czy płyn w worku osierdziowym [48,65]. Diagnostykę można rozszerzyć o obciążeniowe badania obrazowe wykrywające niedokrwienie, lecz jedynie w przypadku osób, u których nie nawraca ból w klatce piersiowej, brak jest zmian w zapisie EKG, wyniki troponin są ujemne oraz chorzy ci posiadają niskie ryzyko w skalach oceny ryzyka zdarzeń niedokrwienych [48]. Echokardiograficzna próba obciążeniowa może być wysiłkowa lub farmakologiczna (test z dobutaminą lub dipirydamolem). Echokardiografia wysiłkowa i dobutaminowa mają podobną wartość diagnostyczną, lecz ta ostatnia dodatkowo posiada wartość predykcyjną [66]. Test z dobutaminą w porównaniu z dipirydamolem wykazuje większą czułość, lecz mniejszą swoistość [67]. Echokardiografia wysiłkowa charakteryzuje się 80-85% czułością (w chorobie 1-naczyniowej 64-92%, zaś wielonaczyniowej 80-100%), oraz 80-88% swoistością [67]. Czuość echokardiografii dobutaminowej wynosi 76-92%, swoistość 72-89% [67]. Badaniem umożliwiającym wykrycie niedokrwienia mięśnia sercowego jest również scyntygrafia perfuzyjna serca, charakteryzująca się czułością około 90% i swoistością około 80% [67]. Za jej pomocą ocenia się w spoczynku oraz przy wysiłku perfuzję mięśnia sercowego w zależności od stopnia zwężenia tętnicy wieńcowej [68]. Radiofarmaceutyk podawany na szczycie wysiłku gromadzi się w kardiomiocytach proporcjonalnie do dopływu krwi przez dane naczynie. Dostępne są również nowoczesne aparaty SPECT-CT złożone z gamma-kamery oraz tomografu komputerowego [69]. Kolejnym nieinwazyjnym badaniem obrazowym jest rezonans magnetyczny serca, który za pomocą wspólnej analizy perfuzji i późnego wzmocnienia

pokontrastowego umożliwia ocenę rezerwy wieńcowej oraz detekcję martwicy/blizny pozawałowej [70]. Badanie obciążeniowe rezonansu magnetycznego z użyciem dobutaminy cechuje się 79-88% czułością oraz 82-86% swoistością [67].

Rolę nieinwazyjnych badań obrazowych oceniających niedokrwienie mięśnia sercowego podkreślają aktualne europejskie wytyczne NSTEMI-ACS, przyznając im najwyższą klasę zaleceń [48]. Aczkolwiek w Polsce badania te nadal nie są powszechnie dostępne.

Innym badaniem nieinwazyjnym jest wielorzędowa tomografia komputerowa, która nie ocenia niedokrwienia mięśnia sercowego, lecz obrazuje naczynia wieńcowe, a także różnicuje inne stany mogące odpowiadać za ostry ból w klatce piersiowej (np. wspomniane już rozwarstwienie aorty czy zatorowość płucną). Badanie posiada wysoką ujemną wartość prognostyczną, co zostało potwierdzone m.in. w badaniu ROMICAT [71] oraz w wielu innych pracach [72, 73]. Czułość metody w wykrywaniu istotnych zmian w tętnicach wieńcowych w niektórych badaniach sięga 96%, zaś swoistość 87,5% [74]. W niniejszym badaniu diagnostyka za pomocą tomografii wykryła m.in. poszerzenie aorty wstępującej, guzki w płucach czy przepuklinę rozworu przełykowego. W badaniu stwierdzono wysoką zgodność w wykrywaniu zmian w tętnicach wieńcowych w porównaniu z koronarografią, jedynie u 5 chorych w tomografii opisano zmiany, które nie potwierdziły się w klasycznej koronarografii. We wszystkich tych przypadkach zmiany zostały przeszacowane przez tomografię komputerową.

Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych. Przed wykonaniem angiografii metodą tomografii komputerowej, u wszystkich chorych obliczono wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych. Nie wykazano korelacji między stężeniem OPG a wielkością wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych. Wskaźnik uwapnienia w grupie wszystkich chorych, którym wykonano angio-TK tętnic wieńcowych był niski, wobec czego mamy do czynienia z niedostateczną reprezentatywnością wyższego wyniku CACS, mogącego mieć wpływ na poziom istotności korelacji ze stężeniem OPG. W literaturze dane na temat korelacji OPG z CACS są sprzeczne. W dużym badaniu populacyjnym Dallas Heart Study wykazano zwiększone zwapnienia w tętnicach wieńcowych u chorych z wyższym stężeniem OPG [75]. Zwiększone stężenie OPG stanowiło również czynnik prognostyczny nasilenia [76] oraz progresji [77] zwapnienia naczyń u chorych dializowanych. Jednakże dializoterapia zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe, a patogeneza miażdżycy różni się u chorych w końcowym stadium niewydolności nerek i powinna być rozpatrywana osobno. Do niniejszego badania nie włączono chorych dializowanych. Prace Gogo [78] i Hosbond [63] wskazują natomiast na brak relacji między stężeniem OPG a nasileniem zwapnienia w tętnicach wieńcowych.

Biomarkery. Obecnie biomarkerami o najpowszechniejszym zastosowaniu w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych są troponiny sercowe [48]. Ciekawą pracę przedstawili badacze pod kierunkiem Xia, tworząc nowy model stratyfikacji ryzyka dla niestabilnej dławicy piersiowej [79]. Skala ta opiera się o wynik angio-TK tętnic wieńcowych oraz biomarkery - uznane, takie jak wysokoczułe troponiny sercowe, wysokoczułe CRP, NT-proBNP oraz nowsze - mieloperoksydazę i albuminy modyfikowane niedokrwieniem [79]. Do innych nowych biomarkerów, nad którymi nadal trwają badania lub których rola jest już ustalona, należą białko wiążące kwasy tłuszczowe typu sercowego [80], mikroRNA [81], czynnik wzrostu i różnicowania 15 [82]. Wyniki prac są obiecujące, wykazując poza wartością diagnostyczną, również znaczenie rokownicze. W niniejszym badaniu stężenie troponiny I było niewielkie (poniżej 0,5 ng/ml), a najczęściej nieoznaczalne, w związku z czym korelacja ze stężeniem OPG nie była celowa.

Rokowanie. W świetle wyników uzyskanych w niniejszym badaniu nie można stwierdzić, że OPG posiada wartość rokowniczą, gdyż analiza regresji logistycznej nie wykazała istotnego wpływu stężenia OPG na ryzyko wystąpienia 6-miesięcznego incydentu w postaci rehospitalizacji. Może to również wynikać z małej liczby chorych, którzy byli ponownie hospitalizowani w obserwacji półrocznej (21 osób). Zarejestrowano 1 zawał serca, 1 udar mózgu, nie stwierdzono natomiast zgonów. W badaniach Omland, OPG posiada wysoką wartość prognostyczną odnośnie śmiertelności długoterminowej i rozwoju niewydolności serca niezależnie od konwencjonalnych czynników ryzyka po incydentach ostrych zespołów wieńcowych [36]. Inny skandynawski badacz, Røysland, również wskazuje na związek OPG ze śmiertelnością (30-dniową i roczną) oraz rozwojem niewydolności serca, nie stwierdza natomiast związku OPG z występowaniem kolejnych zawałów serca po już przebytych epizodach ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST [83].

Rewaskularyzacja. Nie stwierdzono istotnej różnicy w stężeniu OPG u chorych poddanych różnym metodom rewaskularyzacji, tj. PCI lub CABG oraz brakiem rewaskularyzacji. Również nie wykazano istotnej różnicy w poziomie OPG pomiędzy grupą z i bez rewaskularyzacji. Wynik ten nie może dziwić w kontekście wyników uzyskanych odnośnie korelacji stopnia zwężenia tętnic wieńcowych i stężenia OPG, gdyż jest jedynie pochodną tej ostatniej analizy.

Skale ryzyka. W niniejszym badaniu wykazano korelację OPG z uznanymi skalami ryzyka zdarzeń niedokrwiennych, tj. skalą Antmana oraz skalą GRACE. Stwierdzono istotnie wyższy poziom OPG u pacjentów z wynikiem w skali Antmana 3-4 (pośrednie ryzyko), niż u pacjentów z wynikiem 0-2 (małe ryzyko). Zaobserwowano istotną dodatnią korelację

między stężeniem OPG a wynikiem w skali GRACE odnośnie śmiertelności wewnątrzszpitalnej, śmiertelności w obserwacji 6-miesięcznej oraz śmiertelności i zawałów serca w obserwacji 6-miesięcznej. Nie stwierdzono natomiast istotnej korelacji pomiędzy stężeniem OPG a śmiertelnością i zawałami serca wewnątrzszpitalnymi ocenianymi w skali GRACE. Na podstawie wyników niniejszego badania ryzykowne jest twierdzenie, iż OPG może służyć jako marker uszkodzenia mięśnia sercowego mogący wchodzić w skład skal ryzyka (jak ma to miejsce w przypadku troponiny), gdyż nie stwierdzono korelacji między stężeniem OPG a zwężeniami w tętnicach wieńcowych ani niekorzystnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w perspektywie krótko i średnioterminowej. Może mieć na to wpływ niski procent ich występowania w badaniu - 1 zawał serca, brak zgonów. Dostępne są badania, w których analizowano wpływ włączenia OPG do skali GRACE na zwiększenie możliwości prognostycznej tej skali, uzyskując pozytywne efekty - w obserwacji długoterminowej OPG okazała się niezależnym predykatorem śmiertelności i rozwoju niewydolności serca po incydencie ostrego zespołu wieńcowego [84].

Nadciśnienie tętnicze. Cukrzyca. Hipercholesterolemia. Palenie tytoniu. W zakresie klasycznych czynników ryzyka choroby wieńcowej, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia i palenie tytoniu, jedynie dla nadciśnienia tętniczego uzyskano silną dodatnią korelację ze stężeniem OPG. W badaniu Copenhagen City Heart Study wykazano natomiast dodatnią korelację OPG u chorych bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej z obecnością uznanych pojedynczych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia i palenie tytoniu [37].

Na wpływ OPG w patogenezie nadciśnienia tętniczego wskazują liczne badania [85, 86]. W polskiej pracy Kilińskiej i wsp. odnotowano wyższe stężenie OPG u chorych z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym niż w grupie kontrolnej [87]. Badania wskazują na silny związek między stężeniem OPG a ciśnieniem tętniczym skurczowym, jak i rozkurczowym [86, 88]. Przypuszcza się, że wzrost stężenia markerów stanu zapalnego u osób z nadciśnieniem tętniczym może być indukowany przez angiotensynę II lub mieć charakter wtórny do uszkodzenia śródbłonna [89]. Ponadto badania dowodzą związku OPG ze zwiększonym ciśnieniem tętna (definiowane jako różnica skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi), co tłumaczy się wpływem OPG na uszkodzenie śródbłonna i zwiększeniem sztywności tętnic [86]. Korelacja OPG ze zwiększonym ciśnieniem tętna pozostawała istotna niezależnie od innych wykładników stanu zapalnego, sugerując, iż związek OPG ze sztywnością tętnic może nie tylko odzwierciedlać wpływ stanu zapalnego na

sztynność tętnic [90]. Związek OPG z nadciśnieniem tętniczym został również potwierdzony w badaniach genetycznych. W badaniu SILVHIA wykazano, że polimorfizm w regionie promotorowym genu dla OPG jest związany ze specyficzną morfologią naczyniową u chorych z nadciśnieniem tętniczym [91].

Może dziwić brak relacji między stężeniem OPG a cukrzycą typu 2 w niniejszym badaniu, również niezależnie od stosowanego leczenia - insulinoterapii (11 chorych) czy przyjmowania tylko leków doustnych (17 chorych), gdyż OPG, podobnie jak cukrzyca wiąże się z dysfunkcją śródbłonna. W badaniu jedynie 28 chorych miało cukrzycę typu 2, co mogło zaważyć na poziomie istotności korelacji z OPG. Badania autopsyjne wskazują na wyższe stężenia OPG u chorych z cukrzycą w zakresie błony środkowej tętnic niż błony wewnętrznej, niezależnie od obecności zmian miażdżycowych [92, 93]. Fakt ten jest tłumaczony w ten sposób, że produkcja OPG przez VSMC oraz komórki śródbłonna jest regulowana hormonami, w tym insuliną, i cytokinami, np. TNF- α [92] lub PDGF [94]. Stężenie OPG jest wyższe zarówno w cukrzycy typu 1 jak i 2 [32, 95]; w niniejszym badaniu brali udział chorzy tylko z cukrzycą typu 2, ponieważ w badanym okresie nie zgłosili się do SOR pacjenci z cukrzycą typu 1 spełniający kryteria włączenia do badania. Szczególnie wysokie stężenie OPG było stwierdzane u diabetyków z powikłaniami mikronaczyniowymi [95], ale także wyższe wartości obserwowano u bezobjawowych chorych z niepowikłaną cukrzycą [96]. Ponadto wzrost stężenia OPG notowano u chorych ze źle kontrolowaną cukrzycą, co przekładało się na wyższe wyniki: hemoglobiny glikowanej [95], poziomu fruktozaminy w surowicy krwi [97], stężenia osoczowej insuliny oraz oporności na insulinę [98]. Badania wskazują, że leki stosowane w leczeniu cukrzycy również mają wpływ na stężenie OPG. Xiang i wsp. wykazali, że kilkumiesięczna terapia insuliną wiąże się z redukcją stężenia OPG oraz poprawą funkcji śródbłonna mierzoną ultrasonograficznie metodą rozszerzalności tętnicy ramiennej pod wpływem zwiększonego przepływu (flow-mediated dilatation of the brachial artery, FMAD) [99]. Leczenie antagonistami receptora jądrowego PPAR- γ (pioglitazon, rozyglitazon) również wiąże się z obniżeniem poziomu OPG, natomiast nie stwierdzono takiej zależności dla metforminy [100, 101]. Tylko w jednym badaniu, analizującym chorych z cukrzycą typu 1, nie stwierdzono wyższych wartości OPG, co autorzy tłumaczą małą grupą badaną, tj. 35 chorych oraz współistniejącym brakiem powikłań cukrzycy [102].

W niniejszym badaniu nie wykazano korelacji OPG z hipercholesterolemią. Należy wziąć pod uwagę fakt, że ta grupa chorych była niejednorodna, ponieważ część pacjentów była już wcześniej leczona lekami hipolipemizującymi, natomiast u części zaburzenia gospodarki lipidowej zostały stwierdzone po raz pierwszy w trakcie pobytu w szpitalu w

czasie rekrutacji do badania. W literaturze znajdujemy różne konstelacje istotnego związku poszczególnych frakcji lipidów ze stężeniem OPG. Terekci i wsp. wykazali związek OPG ze stężeniem cholesterolu całkowitego, HDL, lipoproteiny a i apolipoproteiny B [103]. W badaniu Gannagé-Yared i wsp. niezależnie związana z OPG okazała się tylko frakcja trójglicerydów, nie stwierdzono natomiast związku z wyższym stężeniem cholesterolu całkowitego ani LDL [104]. W czwartej edycji norweskiego populacyjnego badania Tromsø Study wykazano związek OPG ze stężeniem całkowitego cholesterolu oraz HDL [105].

W niniejszym badaniu wywiad palenia tytoniu nie był związany z wyższym stężeniem OPG. Wśród pacjentów były osoby, które obecnie paliły, zaprzestały palenia w niedalekiej przeszłości oraz nie paliły już od wielu lat przez włączeniem do badania. Brak jest danych na temat liczebności każdej z tych podgrup chorych, tak więc wyciąganie wniosków odnośnie palenia tytoniu na podstawie uzyskanych wyników może być nieprecyzyjne. W badaniu Copenhagen City Heart Study, które objęło blisko 6000 osób zasugerowano związek stężenia OPG z paleniem papierosów [37].

Wiek. Płeć. Otyłość. W niniejszym badaniu stwierdzono, iż wraz z wiekiem rosło stężenie OPG. W literaturze można znaleźć sprzeczne dane. Część badań wskazuje na dodatnią korelację OPG wraz ze starzeniem się chorych [106], inne doniesie mówią o braku takiego związku [107]. Kudlacek i wsp. w grupie zdrowych osób stwierdzili znaczny wzrost OPG u kobiet po 60. roku życia i mężczyzn po 70. roku życia [108]. W badaniu nie wykazano istotnej różnicy w stężeniu OPG między kobietami i mężczyznami. Nie oznaczano stężenia estradiolu ani testosteronu u pacjentów włączonych do badania, co jest uwzględniane w analizach porównujących obie płci. W badaniu nie stwierdzono również korelacji stężenia OPG z otyłością, której miarą w badaniu było BMI. Dostępne w literaturze wyniki w tym zakresie są kontrowersyjne. Jedni badacze odnotowują niższe stężenia OPG u chorych otyłych [109], inni dowodzą o braku związku BMI z poziomem OPG [110]. Postuluje się, że wyniki mogą być rozbieżne z uwagi na różne źródła OPG, np. niższą produkcję OPG przez wątrobę i tkankę tłuszczową związaną z większym wytwarzaniem OPG przez mięśnie [111].

Funkcja nerek/GFR. W niniejszym badaniu zaobserwowano istotną korelację pomiędzy stężeniem OPG a klirensiem kreatyniny – stężenie OPG rosło wraz ze spadkiem GFR. Wyniki te można łączyć z przebiegiem przewlekłej niewydolności nerek, w której charakterystyczne są zaburzenia metaboliczne, obejmujące przede wszystkim zmiany w zakresie gospodarki wapniowo-fosforanowej. Przewlekła choroba nerek ze stężeniem kreatyniny powyżej 1,36 mg/dl była przeciwwskazaniem do włączenia do badania, wobec czego w badaniu nie brali udziału pacjenci z ciężką ani schyłkową postacią niewydolnością

nerek. Dowodzi się natomiast związku między stężeniem OPG a stopniem uszkodzenia nerek, m.in. Morena i wsp. wykazali, że wyższe stężenie OPG u chorych dializowanych jest związane z większą śmiertelnością u tych osób [112].

Analiza wieloczynnikowa. Przeprowadzono analizę wieloczynnikową, która uwzględniała wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze i palenie tytoniu jako niezależne czynniki ryzyka wpływające na zwiększenie poziomu zwężenia tętnic wieńcowych. Stężenie OPG w niniejszym Badaniu w analizie statystycznej okazało się mieć nieistotną wartość p , co nie pozwala nam wyciągnąć podobnego wniosku na jego temat – OPG nie może być uznana jako niezależny czynnik ryzyka zwężenia tętnic wieńcowych. Ponadto stwierdzono, że wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze i palenie tytoniu są istotnymi czynnikami ryzyka zwężenia tętnic wieńcowych, zaś cukrzyca ma graniczną wartość p . W świetle powszechnej wiedzy, cukrzyca jest bardzo silnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby wieńcowej, więc na powyższy wynik niewątpliwie miała wpływ niewielka liczba chorych z cukrzycą w badaniu.

CRP. W badaniu zaobserwowano słabą dodatnią korelację pomiędzy stężeniem OPG a stężeniem CRP. Wynik może być niewystarczająco dokładny z racji słabej reprezentatywności wyższych wartości CRP. Mimo to wskazuje on na związek stężenia OPG z procesem zapalnym, którego CRP jest wykładnikiem a jednocześnie markerem niekorzystnego rokowania w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST, w tym śmiertelności odległej [113, 114]. Po raz kolejny, istnieją rozbieżne dane odnośnie korelacji stężenia OPG z poziomem CRP. Większość badaczy potwierdza dodatni związek między OPG a wskaźnikami zapalnymi (poza CRP, również z fibrynogenem i odczynem Biernackiego) [90, 110], aczkolwiek istnieją również prace, które negują korelację OPG z CRP, a dowodzą dodatniego związku OPG z innym markerem zapalnym - interleukiną-6 [115].

6. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto następujące wnioski:

1. U chorych z NSTEMI-ACS niskiego i pośredniego ryzyka OPG nie może pełnić roli markera stopnia zwężenia tętnic wieńcowych.
2. U chorych zgłaszających się do SOR z ostrym bólem w klatce piersiowej OPG nie może być stosowana jako marker ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego służący do wstępnej oceny chorego łącznie z wykonaniem angio-TK tętnic wieńcowych przed wykonaniem koronarografii.
3. Zaobserwowano korelację stężenia OPG ze skalami ryzyka zdarzeń niedokrwieniowych (skala Antmana i skala GRACE), co pozwala przypuszczać, że OPG może pełnić rolę biomarkera służącego szacowaniu ryzyka przyszłych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z NSTEMI-ACS niskiego i pośredniego ryzyka.
4. Spośród klasycznych czynników ryzyka choroby wieńcowej (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, hipercholesterolemia, otyłość, wiek, palenie tytoniu), OPG silnie koreluje z występowaniem nadciśnienia tętniczego i z wiekiem.

7. Streszczenie

Ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST są jedną z wiodących przyczyn chorobowości i śmiertelności w krajach zachodnich. Średni roczny wskaźnik zapadalności wynosi około 3 na 1000 mieszkańców, zaś śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosi 3-5%, a 6-miesięczna już 13%. Wobec bardzo różnorodnej prezentacji klinicznej NSTEMI-ACS, konieczna jest precyzyjna diagnostyka nieinwazyjna tak, aby inwazyjnej koronarografii byli poddawani tylko chorzy wymagający jednoczesowego leczenia – angioplastyki wieńcowej. Jednym z nowych biomarkerów w diagnostyce i rokowaniu w NSTEMI-ACS, nad którymi trwają badania, jest białko osteoprotegeryna.

Przeprowadzono prospektywne, randomizowane, pragmatyczne badanie kliniczne, w którym oznaczano stężenie OPG u chorych zgłaszających się do SOR z ostrym bólem w klatce piersiowej z podejrzeniem NSTEMI-ACS niskiego i pośredniego ryzyka w skali GRACE i skali Antmana. Chorzy byli randomizowani do dwóch metod diagnostycznych w stosunku 1:1:

- 1) z typową oceną i wykonaniem koronarografii;
- 2) z typową oceną i wykonaniem angio-TK tętnic wieńcowych.

Do badania włączono 214 chorych, w wieku 35-86 lat, w tym 126 kobiet. Grupę Badaną stanowili chorzy, u których na podstawie obrazu klinicznego, badań laboratoryjnych i badań obrazowych (koronarografia lub angio-TK tętnic wieńcowych) rozpoznano NSTEMI-ACS (92 chorych), zaś Grupę Kontrolną stanowili pacjenci, u których za pomocą powyższych metod diagnostycznych wykluczono NSTEMI-ACS (122 chorych).

Na podstawie wyników badania stwierdzono, że u chorych z NSTEMI-ACS niskiego i pośredniego ryzyka OPG nie może pełnić roli markera stopnia zwężenia tętnic wieńcowych. U chorych zgłaszających się do SOR z ostrym bólem w klatce piersiowej OPG nie może być stosowana jako marker ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego służący do wstępnej oceny chorego, łącznie z wykonaniem angio-TK tętnic wieńcowych przed wykonaniem koronarografii. Silna korelacja OPG ze skalami ryzyka zdarzeń niedokrwienych (skala GRACE i skala Antmana) pozwala przypuszczać, że OPG może pełnić rolę biomarkera służącego szacowaniu ryzyka przyszłych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z NSTEMI-ACS niskiego i pośredniego ryzyka. Jednakże z uwagi na bardzo niski odsetek niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji wewnątrzszpitalnej i 6-miesięcznej w niniejszym badaniu, nie można wyciągnąć jednoznacznie takiego wniosku.

Spośród klasycznych czynników ryzyka choroby wieńcowej (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, hipercholesterolemia, otyłość, wiek, palenie tytoniu), OPG koreluje z nadciśnieniem tętniczym i z wiekiem.

8. Summary

Acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation are one of the leading causes of morbidity and mortality in western countries. The annual incidence is about 3 per 1000 inhabitants, in-hospital mortality is 3-5% but at 6 months mortality rate is already 13%. Regarding diverse clinical presentation of NSTEMI-ACS, it is essential to perform precise non-invasive diagnostics, so as to make invasive coronary angiography the last step in the entire diagnostic process simultaneously offering possibility of treatment – coronary angioplasty. One of the novel biomarkers under investigation in diagnostics and prognosis in NSTEMI-ACS is protein osteoprotegerin.

A prospective pragmatic randomized trial was performed in which OPG levels were assessed in patients presenting to Emergency Department with acute chest pain with suspicion of NSTEMI-ACS of low and intermediate risk based on GRACE Risk Score and Antman Scale (TIMI Risk Score). Patients enrolled in the study were randomized into two groups in 1:1 ratio:

1. with normal, routine assessment including invasive coronary angiography;
2. with normal routine assessment and computed tomography angiography.

In the study 214 patients were recruited, aged 35-86 years, including 126 women. Analyzed group comprised patients in whom NSTEMI-ACS was diagnosed based on clinical presentation, laboratory tests and imaging techniques (invasive coronary angiography or computed tomography angiography, 92 patients). Control group consisted of 122 patients in whom NSTEMI-ACS was ruled out based on the above diagnostic methods.

On the basis of the results it may be stated that in patients with NSTEMI-ACS of low and intermediate risk OPG cannot be used as a biomarker of coronary artery stenosis. In patients presenting to ED with acute chest pain OPG should not act as a marker of acute myocardial ischemia in the initial evaluation of the patient including computed tomography angiography prior to invasive coronary angiography. Strong correlation of OPG with risk scores of ischemic events (GRACE Risk Score, TIMI Risk Score) allows to assume that OPG may serve as a biomarker of future adverse cardiovascular events in patients with NSTEMI-ACS of low and intermediate risk. However, based on the following study, and very low rate of adverse cardiovascular events during hospital stay and at 6 months, we cannot unequivocally

draw such conclusions. Among classical risk factors of CAD (hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity, age, cigarette smoking), OPG is correlated with hypertension and age.

9. Literatura

1. Ross R. Cellular and molecular studies of atherogenesis. *Atherosclerosis*. 1997;131: Suppl:S3-4.
2. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-126.
3. Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E., Fuster V. et al.: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis. *Arterioscler Tromb Vasc Biol*. 1995;15:1512-1531.
4. Hegele R.A. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 1996;146:21-38.
5. Ross R., Glomset J.A. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science*. 1973;180:1332-1339.
6. Weissberg P.L. Atherogenesis: current understanding of the causes of atheroma. *Heart*. 2000;83:247-252.
7. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2006;83: 456S-460S.
8. World Health Organization, Mendis S., Puska P., Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. 2011.
9. World Health Organization, http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/
10. Tuzcu E.M., Kapadia S.R., Tutar E., Ziada K.M. et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001;103:2705-2710.
11. Sternby N. H., Fernandez-Britto J. E., Nordet P. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PBDAY Study), 1986-1996. *Bulletin of the World Health Org*. 1999;77:250-257.
12. Szczeklik A. i wsp. *Kardiologia. Medycyna Praktyczna*. 2010.
13. Soulis J.V., Farmakis T.M., Giannoglou G.D., Hatzizisis Y.S. et al. Molecular viscosity in the normal left coronary arterial tree. Is it related to atherosclerosis? *Angiology*. 2006;57:33-40.
14. Chatzizisis Y.S., Coskun A.U., Jonas M., Edelman E.R. et al. Role of Endothelial Shear Stress in the Natural History of Coronary Atherosclerosis and Vascular Remodeling Molecular, Cellular, and Vascular Behavior. *J Am Coll Cardio*. 2007;49:2379-2393.

15. Johnson C., Galis Z.S. Matrix metalloproteinase-2 and -9 differentially regulate smooth muscle cell migration and cell-mediated collagen organization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:54-60.
16. Newby A.C. Dual Role of Matrix Metalloproteinases (Matrixins) in Intimal Thickening and Atherosclerotic Plaque Rupture. *Physiol Rev.* 2005;85:1-31.
17. Panizo S., Cardus A., Encinas M., Parisi E. et al. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. *Circ Res.* 2009;104:1041-1048.
18. Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R., Kelley M. et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997;89:309-319.
19. Tan K.B., Harrop J., Reddy M., Young P. et al. Characterization of a novel TNF-like ligand and recently described TNF ligand and TNF receptor superfamily genes and their constitutive and inducible expression in hematopoietic and non-hematopoietic cells. *Gene.* 1997;204:35-46.
20. Tsuda E., Goto M., Mochizuki S., Yano K. et al. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;234:137-142.
21. Morinaga T., Nakagawa N., Yasuda H., Tsuda E. et al. Cloning and characterization of gene encoding human osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor. *Eur J Biochem.* 1998;254:685-691.
22. Reid P., Holen I. Pathophysiological roles of osteoprotegerin (OPG). *Eur J Cell Biol.* 2009; 88:1-17.
23. Włodarski K.H., Włodarski P. Fuzja prekursorów osteoklastów oraz regulacja aktywności osteoklastów dojrzałych. *Postępy Biologii Komórki.* 2006;33:273-284.
24. Kiechl S., Werner P., Knoflach M., Furtner M. et al. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006;4:801-811.
25. Sato K., Niessner A., Kopecky S.L., Frye R.L. et al. TRAIL-expressing T cells induce apoptosis of vascular smoothmuscle cells in the atherosclerotic plaque. *J Exp Med.* 2006;203:239-250.

26. Bagger Y.Z., Tanko L.B., Alexandersen P., Qin G. et al. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J Intern Med.* 2006;259:598-605.
27. Schulz E., Arfai K., Liu X., Sayre J. et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4246-4253.
28. Van Campenhout A., Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2009;204:321-329.
29. Bucay N., Sarosi I., Dunstan C.R., Morony S. et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1998;12:1260-1268.
30. Bennett B.J., Scatena M., Kirk E.A., Rattazzi M. et al. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE^{-/-} mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2117-2124.
31. Jono S., Ikari Y., Shioi A., Mori K. et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation.* 2002;106:1192-1194.
32. Schoppet M., Sattler A.M., Schaefer J.R., Herzum M. et al. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1024-1028.
33. Rhee E., Lee W., Kim S., Kim B.J. et al. Relationship of serum osteoprotegerin levels with coronary artery disease severity, left ventricular hypertrophy and C-reactive protein. *Clin Sci.* 2005;108:237-243.
34. Guldiken B., Guldiken S., Turgut B., Turgut N. et al. Serum osteoprotegerin levels in patients with acute atherothrombotic stroke and lacunar infarct. *Thromb Res.* 2007;120:511-516.
35. Üstündag M., Orak M., Güloğlu C., Tamam Y. et al. The role of serum osteoprotegerin and S-100 protein levels in patients with acute ischaemic stroke: determination of stroke subtype, severity and mortality. *J Int Med Res.* 2011;39:780-789.

36. Omland T., Ueland T., Jansson A.M., Persson A. et al. Circulating osteoprotegerin levels and long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:627-633.
37. Mogelvang R., Pedersen S.H., Flyvbjerg A., Bjeree M. et al. Comparison of osteoprotegerin to traditional atherosclerotic risk factors and high-sensitivity C-reactive protein for diagnosis of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2012;109:515-520.
38. Dhore C.R., Cleutjens J.P., Lutgens E., Cleutjens K.B. et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1998-2003.
39. Schoppet M., Al-Fakhri N., Franke F.E., Katz N. et al. Localization of osteoprotegerin, tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand, and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand in Monckeberg's sclerosis and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4104-4112.
40. Ueland T., Yndestad A., Oie E., Florholmen G. et al. Dysregulated osteoprotegerin/RANK ligand/RANK axis in clinical and experimental heart failure. *Circulation.* 2005;111:2461-2468.
41. Sandberg W.J., Yndestad A., Oie E., Smith C. et al. Enhanced T-cell expression of RANK ligand in acute coronary syndrome: possible role in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:857-863.
42. Golledge J., McCann M., Mangan S., Lam A. et al. Osteoprotegerin and osteopontin are expressed at high concentrations within symptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2004;35:1636-1641.
43. Olesen P., Ledet T., Rasmussen L.M. Arterial osteoprotegerin: increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF-alpha. *Diabetologia.* 2005;48:561-568.
44. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res.* 2004;95:1046-1057.
45. Kavurma M.M., Bennett M.R. Expression, regulation and function of TRAIL in atherosclerosis. *Biochem Pharmacol.* 2008;75:1441-1450.

46. Secchiero P., Corallini F., Pandolfi A., Consoli A. et al. An increased osteoprotegerin serum release characterizes the early onset of diabetes mellitus and may contribute to endothelial cell dysfunction. *Am J Pathol.* 2006;169:2236-2244.
47. Zauli G., Corallini F., Bossi F., Fischetti F. et al. Osteoprotegerin increases leukocyte adhesion to endothelial cells both in vitro and in vivo. *Blood.* 2007;110:536-543.
48. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., Bax J. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2011;32:2999-3054.
49. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33:2551-2567.
50. Steg P.G., James S.K., Dan Atar D., Badano L.P. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33:2569-2619.
51. Yeh R.W., Sidney S., Chandra M., Sorel M. et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;362:2155-2165.
52. Savonitto S., Ardissino D., Granger C.B., Morando G. et al.. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA.* 1999;281:707-713.
53. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V., Bueno H. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006;27:2285-2293.
54. Terkelsen C.J., Lassen J.F., Norgaard B.L., Gerdes J.C. et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J.* 2005;26:18-26.
55. Than M., Cullen L., Reid C.M., Lim S.H. et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet.* 2011;377:1077-1084.
56. Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J., Pieper K.S. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;333:1091-1094.

57. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J., McCabe C.H. et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-842.
58. de Araujo Goncalves P., Ferreira J., Aguiar C., Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005;26:865-872.
59. Kasprzak J.D., Hoffmann P., Płońska E. i wsp. Echokardiografia w praktyce klinicznej – Standardy Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2007. *Kardiologia Pol*. 2007;65:8.
60. Mehta S.R., Granger C.B., Boden WE, Steg P.G. et al. Early vs. delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2165-2175.
61. Hosbond S.E., Poulsen T.S., Diederichsen A.C., Nybo M. et al. Osteoprotegerin as a marker of atherosclerosis: A systematic update. *Scand Cardiovasc J*. 2012;46:203-211.
62. Palazzuoli A., Rizzello V., Calabrò A., Gallotta M. et al. Osteoprotegerin and B-type natriuretic peptide in non-ST elevation acute coronary syndromes: Relation to coronary artery narrowing and plaques number. *Clin Chim Acta*. 2008;391:74-79.
63. Hosbond S.E., Diederichsen A.C., Saaby L., Rasmussen L.M. et al. Can osteoprotegerin be used to identify the presence and severity of coronary artery disease in different clinical settings? *Atherosclerosis*. 2014;236:230-236.
64. McCaig L.F., Nawar E.W. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2004 emergency department summary. *Adv Data* 2006:1-29.
65. Cheitlin M.D., Armstrong W.F., Aurigemma G.P., Beller G.A. et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation*. 2003;108:1146-1162.
66. Knapp M., Musiał W.J., Lisowska A., Hirnle T. The value of dobutamine stress echocardiography in predicting clinical improvement following coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Cardiol J*. 2007;14:174-9.
67. Południewska D., Idźkowska E., Musiał W.J., Tycińska A. *Kardiologia Po Dyplomie*. 2014;7-8:7-17.

68. Klocke F.J., Baird M.G., Lorell B.H., Bateman T.M. et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation*. 2003;108:1404-1418.
69. Einstein A.J., Johnson L.L., Bokhari S., Son J. et al. Agreement of visual estimation of coronary artery calcium from low-dose CT attenuation correction scans in hybrid PET/CT and SPECT/CT with standard Agatston score. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1914-1921.
70. Kwong R.Y., Schussheim A.E., Rekhraj S., Aletras A.H. et al. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003;107:531-537.
71. Hoffmann U., Bamberg F., Chae C.U., Nichols J.H. et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1642-1650.
72. Rubinshtein R., Halon D.A., Gaspar T., Jaffe R. et al. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation*. 2007;115:1762-1768.
73. Meijboom W.B., Mollet N.R., Van Mieghem C.A., Weustink A.C. et al. 64-Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart*. 2007;93:1386-1392.
74. Sajjadih A., Hekmatnia A., Keivani M., Asoodeh A. et al. Diagnostic performance of 64-row coronary CT angiography in detecting significant stenosis as compared with conventional invasive coronary angiography. *ARYA Atheroscler*. 2013;9:157-163.
75. Abedin M., Omland T., Ueland T., Khera A. et al. Relation of Osteoprotegerin to Coronary Calcium and Aortic Plaque (from the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol*. 2007;99:513-518.
76. Barreto D.V., Barreto F.C., Carvalho A.B., Cuppari L. et al. Coronary calcification in hemodialysis patients: the contribution of traditional and uremia-related risk factors. *Kidney Int*. 2005;67:1576-1582.
77. Nitta K., Akiba T., Uchida K., Kawashima A. et al. The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:303-309.

78. Gogo P.B. Jr, Schneider D.J., Terrien E.F., Sobel B.E. et al. Osteoprotegerin is not associated with angiographic coronary calcification. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;22:177-183.
79. Xia Y., Xia Y., Xu K., Ma Y. et al. Predictive value of the novel risk score BETTER (BiomarkERs and compuTEd Tomography scorE on Risk stratification) for patients with unstable angina. *Herz*. 2014 Aug 31. (Epub ahead of print).
80. Kilcullen N., Viswanathan K., Das R., Morrell C. et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2061-2067.
81. Widera C., Gupta S.K., Lorenzen J.M., Bang C. et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;501:872-875.
82. Wollert K.C., Kempf T., Peter T., Olofsson S. et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;115:962-971.
83. Røysland R., Bonaca M.P., Omland T., Sabatine M. et al. Osteoprotegerin and cardiovascular mortality in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Heart*. 2012;98:786-791.
84. Jansson A.M., Hartford M., Omland T., Karlsson T. et al. Multimarker risk assessment including osteoprotegerin and CXCL16 in acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:3041-3049.
85. Blázquez-Medela A.M., García-Ortiz L., Gómez-Marcos M.A., Recio-Rodríguez J.I. et al. Osteoprotegerin is associated with cardiovascular risk in hypertension and/or diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2012;42:548-556.
86. Rasmussen LM, Tarnow L, Hansen TK, Parving H.H. et al. Plasma osteoprotegerin levels are associated with glycaemic status, systolic blood pressure, kidney function and cardiovascular morbidity in type 1 diabetic patients. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:75-81.
87. Kilińska L., Bogdański P., Miller-Kasprzak E., Szulińska M. i wsp. Ocena stężenia osteoprotegeryny i wybranych markerów stanu zapalnego u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie tętnicze*. 2010;14:375-380.
88. Uemura H., Yasui T., Miyatani Y., Yamada M., et al. Circulating osteoprotegerin is associated with age and systolic blood pressure, but not with lipid profile or fasting glucose, in postmenopausal women. *Menopause*. 2008;15:180-184.

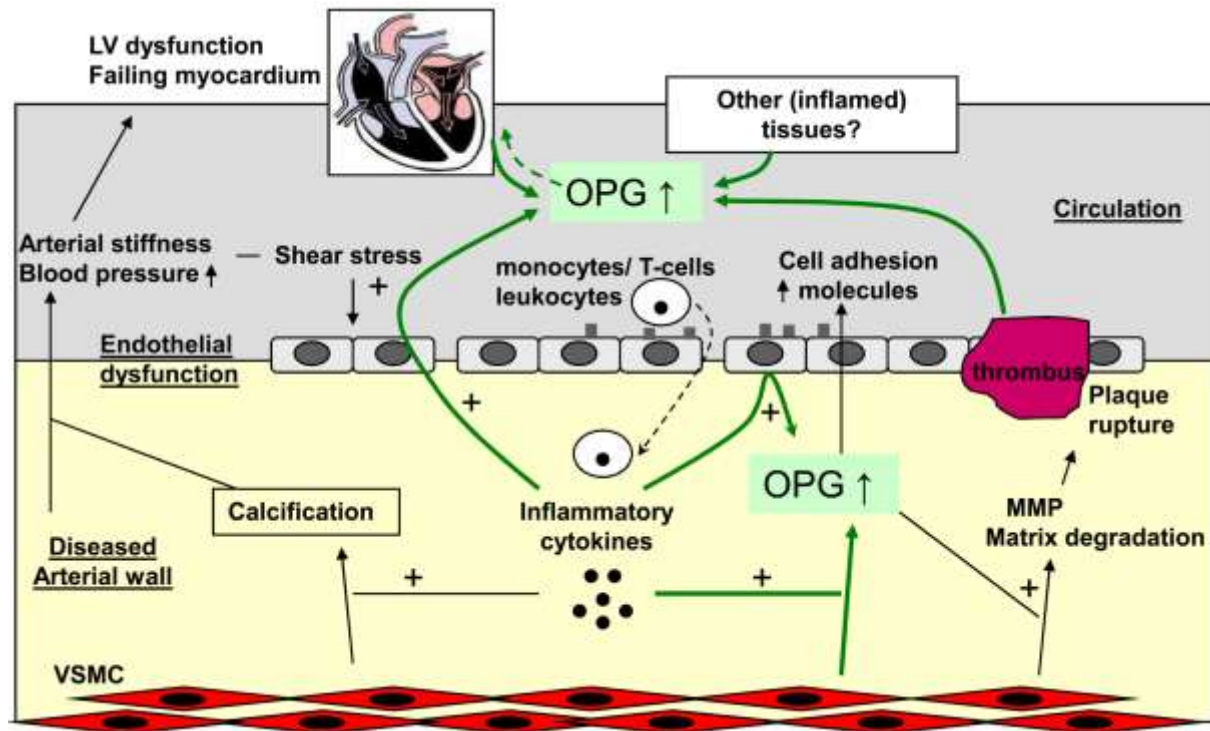
89. Preston R.A., Jy W., Jimenez J.J., Mauro L.M. et al. Effects of severe hypertension on endothelial and platelet microparticles. *Hypertension*. 2003;41:211-217.
90. Kiechl S., Schett G., Wenning G., Redlich K. et al . Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation*. 2004;109:2175-2180.
91. Brändström H., Stiger F., Kahan T., Melhus H. et al. A single nucleotide polymorphism in the promoter region of the osteoprotegerin gene is related to intima-media thickness of the carotid artery in hypertensive patients. The Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA). *Blood Press*. 2004;13:152-157.
92. Olesen P., Ledet T., Rasmussen L.M. Arterial osteoprotegerin: increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF-alpha. *Diabetologia*. 2005;48:561-568.
93. Rasmussen L.M., Ledet T. Osteoprotegerin and diabetic macroangiopathy. *Horm Metab Res*. 2005;37(Suppl 1):90-94.
94. Zhang J., Fu M., Myles D., Zhu X. et al. PDGF induces osteoprotegerin expression in vascular smooth muscle cells by multiple signal pathways. *FEBS Lett*. 2002;521:180-184.
95. Knudsen S.T., Foss C.H., Poulsen P.L., Andersen N.H. et al. Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:39-42.
96. Chen W.J., Rijzewijk L.J., van der Meer R.W., Heymans M.W. et al . Association of plasma osteoprotegerin and adiponectin with arterial function, cardiac function and metabolism in asymptomatic type 2 diabetic men. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:67.
97. Browner W.S., Lui L.Y., Cummings S.R. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:631-637.
98. Yaturu S., Rains J., Jain S.K. Relationship of elevated osteoprotegerin with insulin resistance, CRP, and TNF-alpha levels in men with type 2 diabetes. *Cytokine*. 2008;44:168-171.
99. Xiang G.D., Sun H.L., Zhao L.S. Changes of osteoprotegerin before and after insulin therapy in type I diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76:199-206.
100. Park J.S., Cho M.H., Nam J.S., Yoo J.S. et al. Effect of pioglitazone on serum concentrations of osteoprotegerin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:69-74.

101. Nybo M., Preil S.R., Juhl H.F., Olesen M. et al. Rosiglitazone decreases plasma levels of osteoprotegerin in a randomized clinical trial with type 2 diabetes patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011;109:481–485.
102. Singh D.K., Winocour P., Summerhayes B., Viljoen A. et al. Low serum osteoprotegerin levels in normoalbuminuric type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2010;47(Suppl 1):105-110.
103. Terekeci H.M., Senol M.G., Top C., Sahan B. et al. Plasma osteoprotegerin concentrations in type 2 diabetic patients and its association with neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009;117:119-123 .
104. Gannagé-Yared M.H., Fares F., Semaan M., Khalife S. et al. Circulating osteoprotegerin is correlated with lipid profile, insulin sensitivity, adiponectin and sex steroids in an ageing male population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:652-658.
105. Vik A., Mathiesen E.B., Johnsen S.H., Brox J. et al. Serum osteoprotegerin, sRANKL and carotid plaque formation and growth in a general population - the Tromsø study . *J Thromb Haemost.* 2010;8:898-905.
106. Lieb W., Gona P., Larson M.G., Massaro J.M. et al. Biomarkers of the osteoprotegerin pathway: clinical correlates, subclinical disease, incident cardiovascular disease, and mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:1849-1854 .
107. Sennels H.P., Jacobsen S., Jensen T., Hansen M.S. et al. Biological variation and reference intervals for circulating osteopontin, osteoprotegerin, total soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and high-sensitivity C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67:821-835.
108. Kudlacek S., Schneider B., Woloszczuk W., Pietschmann P. et al. Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. *Bone.* 2003;6:681-686.
109. Ashley D.T., O’Sullivan E.P., Davenport C., Devlin N. et al. Similar to adiponectin, serum levels of osteoprotegerin are associated with obesity in healthy subjects. *Metabolism.* 2011;60:994-1000.
110. Gannagé-Yared M.H., Yaghi C., Habre B., Khalife S. et al. Osteoprotegerin in relation to body weight, lipid parameters, insulin sensitivity, adipocytokines, and C-reactive protein in obese and non-obese young individuals: results from both crosssectional and interventional study. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:353-359.
111. Montagnana M., Lippi G., Danese E., Guidi G.C. The role of osteoprotegerin in cardiovascular disease. *Ann Med.* 2013;45:254-264.

112. Morena M., Terrier N., Jaussent I., Leray-Moraques H. et al. Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:262-270.
113. Heeschen C., Hamm C.W., Bruemmer J., Simoons M.L. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1535-1542.
114. James S.K., Lindahl B., Siegbahn A., Stridsberg M. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation.* 2003;108:275-281.
115. O'Sullivan E.P., Ashley D.T., Davenport C., Devlin N. et al. Osteoprotegerin and biomarkers of vascular inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010;26:496–502.
116. Brzezińska-Rajszys G., Dąbrowski M., Rużyło W., Witkowski A. *Kardiologia Interwencyjna*, PZWL, 2009.
117. Markuszewski L., Grycewicz J. Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych – nieinwazyjna metoda wykrywania i oceny miażdżycy tętnic wieńcowych. *Folia Cardiologica Excerpta.* 2006;13:459-464.

10. Załączniki

10.1. Załącznik 1 – Źródła zwiększonego stężenia OPG we krwi [28].



Produkcja OPG w VSMC i komórkach śródbłonna jest zwiększona przez cytokiny prozapalne i może odzwierciedlać dysfunkcję śródbłonna. Dodatkowo do wzrostu krążącej we krwi OPG mogą się przyczynić uszkodzenie miokardium, pęknięcie blaszki miażdżycowej i stan zapalny innych tkanek.

Arterial stiffness – sztywność tętnic; Blood pressure – ciśnienie krwi; Calcification – zwapnienie; Cell adhesion molecules – cząsteczki adhezyjne na powierzchni komórek; Circulation – krążenie; Diseased arterial wall – uszkodzona ściana tętnicy; Endothelial dysfunction – dysfunkcja śródbłonna; Failing myocardium – niewydolny mięsień sercowy; Inflammatory cytokines – cytokiny prozapalne; LV dysfunction – dysfunkcja lewej komory serca; Matrix degradation – rozkład macierzy pozakomórkowej; Monocytes/T-cells leukocytes – monocyty/komórki T leukocyty; Other inflamed tissues – inne tkanki objęte stanem zapalnym; Plaque rupture – pęknięcie blaszki miażdżycowej; Shear stress – naprężenie ścinające; Thrombus – skrzeplina.

10.2. Załącznik 2 – Skala GRACE [48, 56]

Śmiertelność wewnątrzszpitalna i w okresie 6 miesięcy po wypisie w grupie niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka według skali oceny ryzyka GRACE w populacji światowego rejestru ostrych zespołów wieńcowych.

Kategoria ryzyka (tercyle)	Skala oceny ryzyka GRACE	Zgony wewnątrzszpitalne (%)
Niskie	≤ 108	< 1
Pośrednie	109-140	1-3
Wysokie	> 140	> 3
Kategoria ryzyka (tercyle)	Skala oceny ryzyka GRACE	Zgony w ciągu 6 miesięcy po wypisie ze szpitala (%)
Niskie	≤ 88	< 3
Pośrednie	89-118	3-8
Wysokie	> 118	> 8

10.3. Załącznik 3 – Kalkulator GRACE RiskScore [56]

Kalkulator GRACE RiskScore powstał na podstawie wielośrodkowego badania 21 688 chorych. W Kalkulatorze uwzględniono parametry: wiek, częstość rytmu serca, skurczowe ciśnienie tętnicze krwi, wyjściowe stężenie kreatyniny w surowicy krwi, klasę niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa-Kimballa, zatrzymanie krążenia przy przyjęciu, zmiany odcinka ST, zwiększone stężenie markerów martwicy mięśnia sercowego. Kalkulator dostępny jest na stronie internetowej www.outcomes.org/grace.

The image shows the GRACE ACS Risk Model calculator interface. The header features the GRACE logo (Global Registry of Acute Coronary Events) and the title 'ACS Risk Model'. The interface is divided into two main sections: 'At Admission (in-hospital/to 6 months)' and 'At Discharge (to 6 months)'. The 'At Admission' section includes input fields for Age (Years), HR (bpm), SBP (mmHg), Creat. (μmol/l), and CHF (Killip Class). There are also checkboxes for 'Cardiac arrest at admission', 'ST-segment deviation', and 'Elevated cardiac enzymes/markers'. A 'US Units' button is located below the CHF field. The 'At Discharge' section displays a table showing the probability of Death and Death or MI for In-hospital and To 6 months. A 'Reset' button is located below the table. The footer contains links for Calculator, Instructions, GRACE Info, References, and Disclaimer.

Probability of	Death	Death or MI
In-hospital	--	--
To 6 months	--	--

10.4. Załącznik 4 – Skala Antmana (TIMI Risk Score) [12, 57]

Skala oceny ryzyka zgonu lub zawału serca w ciągu 14 dni w NSTEMI-ACS.

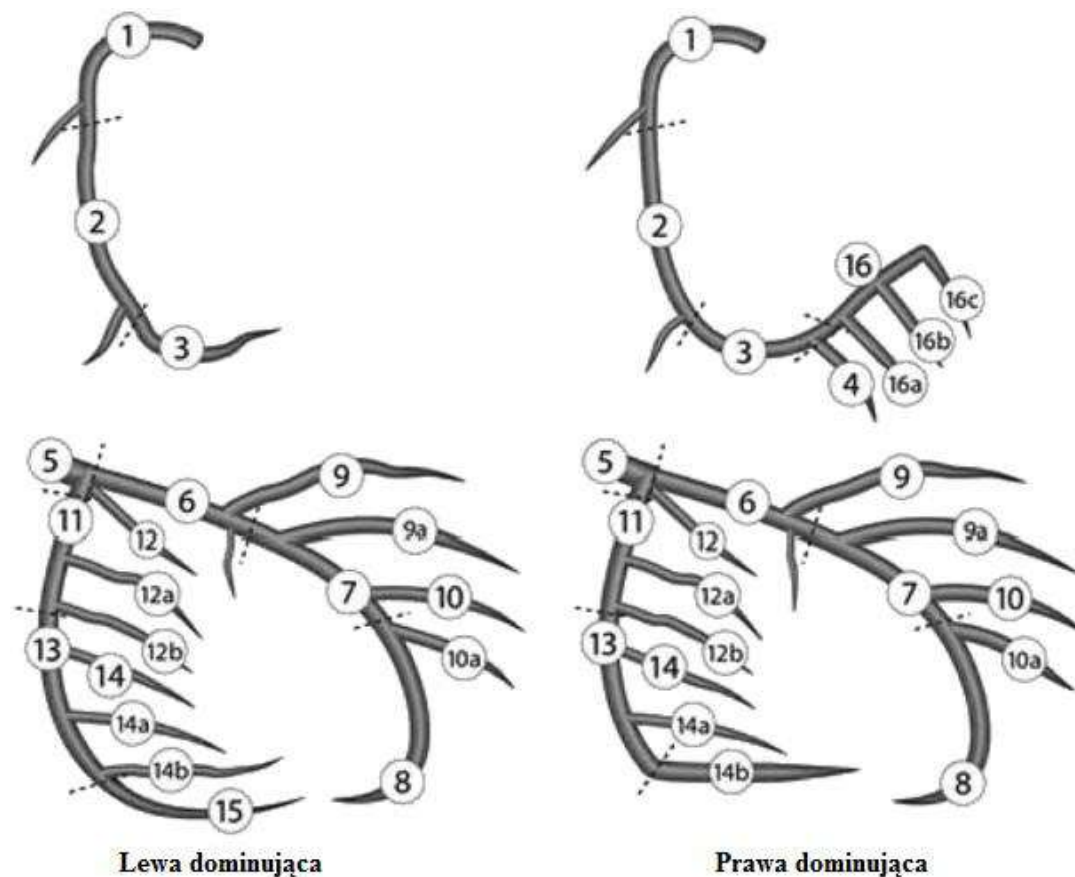
Czynnik	Punkty
Wiek ≥ 65 lat	1
≥ 3 czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca	1
Istotne ($\geq 50\%$) zwężenie tętnicy wieńcowej w koronarografii	1
Zmiany odcinka ST o $\geq 0,05$ mV	1
Nasilone objawy niewydolności wieńcowej (≥ 2 razy w ciągu ostatnich 24 h)	1
Przyjmowanie ASA w ciągu ostatnich 7 dni	1
Podwyższone wskaźniki biochemiczne uszkodzenia mięśnia sercowego	1

Interpretacja

Liczba punktów	Ryzyko	Klasa ryzyka
0-2	2,9%	Małe
3-4	4,7-6,7%	Pośrednie
5-7	11,5-19,4%	Duże

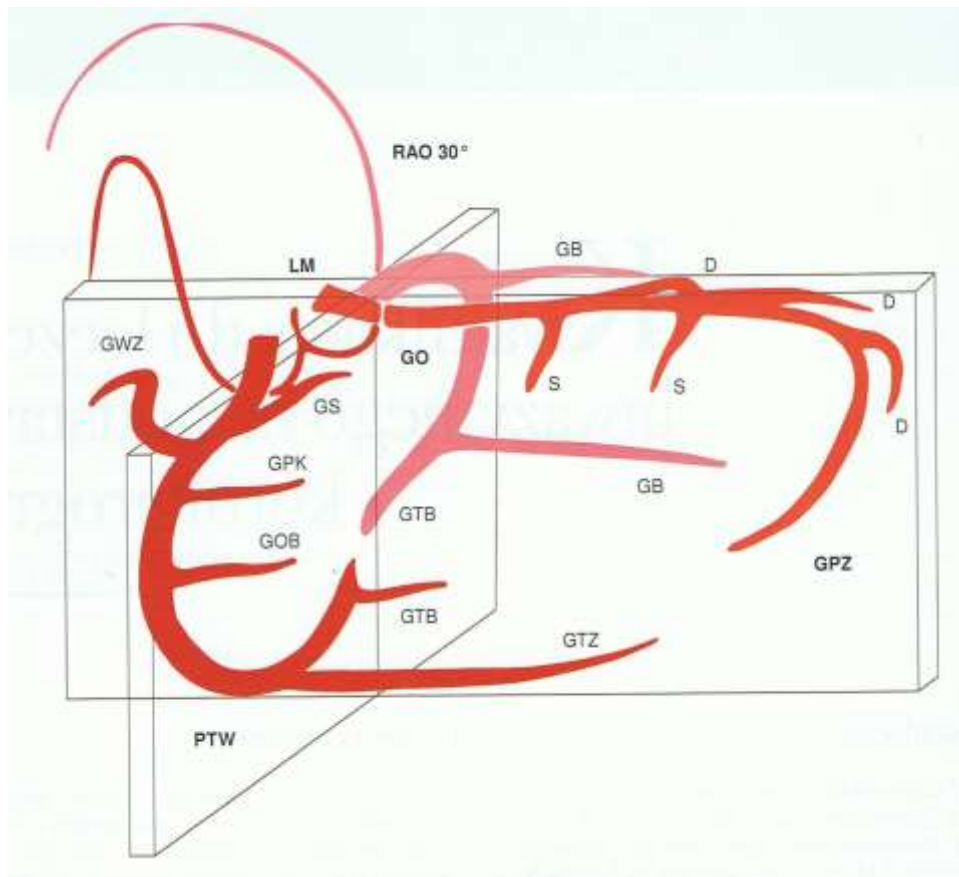
10.5. Załącznik 5 – Podział tętnic wieńcowych na 17 segmentów

Źródło: <http://www.syntaxscore.com/calc/syntaxscore/frameset.htm>



RCA	LM	LAD	Cx
Segment I – ujście, odcinek proksymalny.	Seg. V – LM.	Seg. VI – odcinek proksymalny.	Seg. XI – Cx odcinek proksymalny.
Seg. II – odcinek medialny.		Seg. VII – LAD odcinek medialny.	Seg. XII – IM.
Seg. III – odcinek dystalny.		Seg. VIII – LAD odcinek dystalny.	Seg. XIII – Cx odcinek medialny.
Seg. IV – PDA PL.		Seg. IX – D1, D2.	Seg. XIV – IB.
		Seg. X – D3, D4.	Seg. XV – OM1, OM2.
			Seg. XVI – OM3, OM4.
			Seg. XVII – Cx odcinek dystalny.

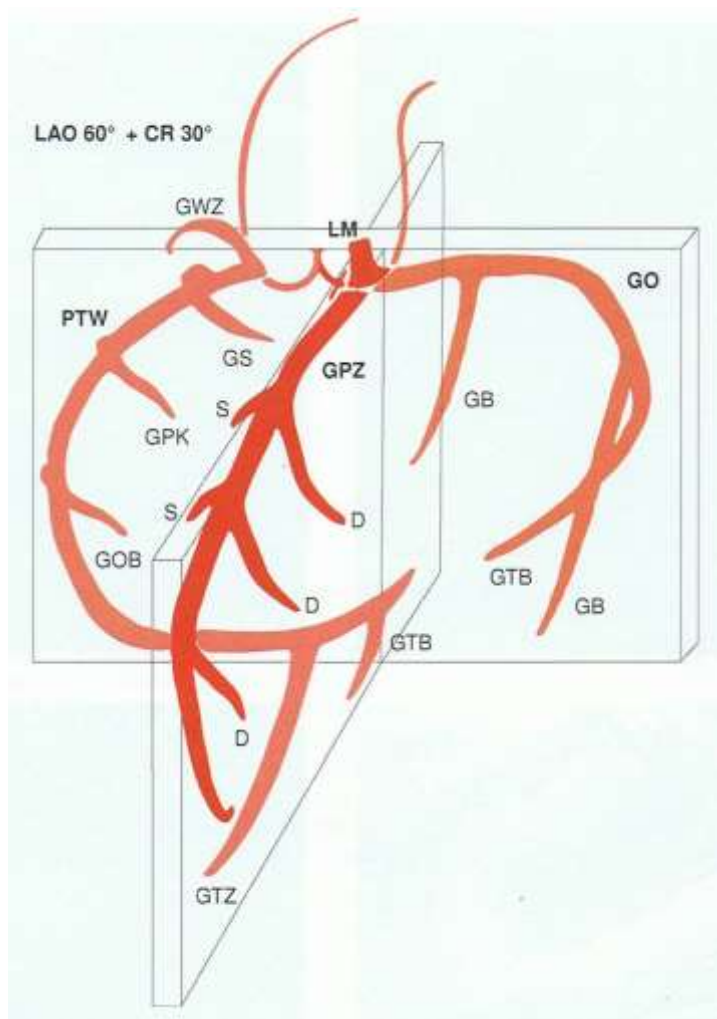
10.6. Załącznik 6 – Schematyczny rysunek tętnic wieńcowych [116]



Obraz tętnic wieńcowych w projekcji prawej przedniej skośnej (RAO 30°).

LM - pień lewej tętnicy wieńcowej; GPZ (LAD) – gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej; GO (Cx) – gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej; D – gałęzie diagonalne; S – gałęzie przegrodowe; GB (OM) – gałąź brzeżna; GTB (PL) – gałąź tylnoboczna od gałęzi okalającej lub prawej tętnicy wieńcowej; PTW (RCA) – prawa tętnica wieńcowa; GWZ – gałąź węzła zatokowego; GS – gałąź stożka tętnicy płucnej; GPK - gałąź prawokomorowa; GOB – gałąź ostrego brzegu; GTZ (PDA) – gałąź tylna zstępująca.

W nawiasach podano zazwyczaj stosowane angielskie odpowiedniki skrótów tętnic wieńcowych.



Obraz tętnic wieńcowych w projekcji lewej przedniej skośnej z odchyleniem głowowym (LAO 60° + 30°).

Rozwinięcie skrótów tętnic wieńcowych jak na poprzedniej rycinie.

10.7. Załącznik 7 – Skala TIMI przepływu w niasierdziowych tętnicach wieńcowych [116]

Stopień	Interpretacja	Kryteria - obraz angiograficzny
TIMI 0	Brak perfuzji	Całkowity brak przepływu środka kontrastowego dystalnie od miejsca niedrożności.
TIMI 1	Minimalna perfuzja	Częściowe przesączenie się środka kontrastowego dystalnie od miejsca niedrożności, środek kontrastowy nie wypełnia w całości naczynia za zwężeniem.
TIMI 2	Częściowa perfuzja	Środek kontrastowy dociera do obwodowego odcinka tętnicy, ale wyraźnie wolniej niż powinien (niż w innych głównych tętnicach wieńcowych).
TIMI 3	Pełna perfuzja	Środek kontrastowy dociera do obwodowego odcinka tętnicy w prawidłowym czasie (podobnie szybko jak w innych tętnicach wieńcowych).

10.8. Załącznik 8 – Skala Agatstona

Źródło: www.coronary.bigr.nl/stenoses/about.php (przetłumaczone z języka angielskiego)

Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (Agatston)	Ryzyko	Opis
0	Niezidentyfikowane	Wynik ujemny. Uzyskane wyniki są zgodne z niskim ryzykiem incydentu sercowo-naczyniowego w ciągu najbliższych 5 lat
1-10	Minimalne	Obecna minimalna miażdżycy. Uzyskane wyniki są zgodne z niskim ryzykiem incydentu sercowo-naczyniowego w ciągu najbliższych 5 lat
11-100	Łagodne	Obecna łagodna miażdżycy. Prawdopodobne są łagodne lub minimalne zwężenia w tętnicach wieńcowych. Istnieje łagodne ryzyko choroby wieńcowej
101-400	Umiarkowane	Stwierdzone są umiarkowane zwapnienia w tętnicach wieńcowych oraz potwierdzona jest obecność blaszek miażdżycowych. Istnieje umiarkowane ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego
>400	Wysokie	Wysoki wynik wskaźnika uwapnienia może być zgodny z istotnym ryzykiem incydentu sercowo-naczyniowego w ciągu najbliższych 5 lat

Najpopularniejszym algorytmem do oceny zwapnień tętnic wieńcowych jest skala Agatstona (Agatston scoring). Skala Agatstona opiera się na maksymalnym współczynniku pochłaniania promieniowania X mierzonym w jednostkach Hounsfielda [HU] oraz pomiarze wielkości depozytów wapniowych. Na podstawie badań histologicznych za zwapniałe uznaje się struktury pochłaniające 130 HU i więcej. Ocenie zwapnień poddaje się osobno każdą tętnicę wieńcową, a następnie otrzymane wyniki sumuje się w celu uzyskania całkowitego wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych [117].

10.9. Załącznik 9 – Informacja dla pacjenta i formularz świadomej zgody na wykonanie badania tomografii komputerowej w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym Ośrodka Badawczo-Rozwojowym we Wrocławiu

Strona 1/5.

Dolnośląski Ośrodek Diagnostyki Obrazowej
Pracownia Tomografii Komputerowej

ID badania:.....
(wypełnia rejestracja)

**INFORMACJA DLA PACJENTA
ORAZ FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY
NA WYKONANIE BADANIA TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ**

Przed podpisaniem zgody na wykonanie badania, prosimy o przeczytanie informacji poniżej oraz wypełnienie ANKIETY PACJENTA.

I. INFORMACJE O OSOBACH UPRAWNIONYCH DO WYRAŻENIA ZGODY

Imię i nazwisko Pacjenta:

PESEL/Data urodzenia Pacjenta:

Imię i nazwisko przedstawiciela ustawowego:

legitymującego się następującym dokumentem tożsamości:

II. NAZWA PROCEDURY DIAGNOSTYCZNEJ

Badanie tomografii komputerowej.

III. OPIS PROCEDURY DIAGNOSTYCZNEJ

Tomografia komputerowa jest technologią, która wykorzystuje komputerowo przetworzone promieniowanie X, aby utworzyć obraz warstw określonych części ciała. Pozwala to na uwidocznienie narządów wewnętrznych.

W medycynie tomografia komputerowa jest używana głównie do celów diagnostycznych. Może również służyć do celów terapeutycznych.

Wykonanie badania KT zazwyczaj wymaga dożylnego podania pacjentowi środka kontrastowego, dlatego przed badaniem pacjent będzie miał założone wkłucie dożylnie. Podczas podawania kontrastu może wystąpić uczucie ciepła, metaliczny posmak w ustach.

Niektóre badania (KT jamy brzusznej, miednicy) wymagają podania środka kontrastowego doustnie, doodbytniczo i/lub dopochwowo.

Badanie jest niebolesne i trwa zazwyczaj od 10 do 30 minut.

W zależności od badanej okolicy ciała, w trakcie badania może istnieć konieczność wstrzymania oddechu na kilka sekund (polecenie będzie słychać przez głośnik). Artefakty ruchowe obniżają znacznie jakość badania.

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, ul. H. Karłowicza 73 a 51-124 Wrocław data wprowadzenia: 15.04.2013

1

Dolnośląski Ośrodek Diagnostyki Obrazowej
Pracownia Tomografii Komputerowej

IV. WSKAZANIA

Badania KT wykonywane są z różnych powodów, ponieważ TK jest jedną z najlepszych i najszybszych metod służących do obrazowania klatki piersiowej, brzucha, miednicy małej.

- **badanie KT głowy:** podejrzenie udaru, guza mózgu, ropnia mózgu, krwawienia wewnątrzczaszkowego, uszkodzenie pourazowe mózgu i kości czaszki, choroby naczyń,
- **badanie KT klatki piersiowej:** ostre i przewlekłe choroby tkanki płucnej, np. rozedma płuc, zwłóknienie płuc, zmiany śródmiąższowe płuc, ropnie płuc, guzy płuc, zatorowość płucna, choroby aorty piersiowej, choroby serca i tętnic wieńcowych, zmiany urazowe klatki piersiowej,
- **badanie KT jamy brzusznej i miednicy małej:** „ostry brzuch”, podejrzenie guza narządów jamy brzusznej lub miednicy, zmian zapalnych, urazy jamy brzusznej i miednicy, choroby naczyń.
- **badania angiografii KT:** schorzenia naczyń krwionośnych,
- **kolonoskopia KT:** schorzenia jelita grubego,
- **inne:** podejrzenie złamań kości, guzów kości, zmian przerzutowych do kości.

Badanie KT służy do rozpoznania choroby, zaplanowania leczenia oraz kontroli efektów zastosowanego leczenia. Może również służyć do wykonywania biopsji.

V. PRZECIWWSKAZANIA

- ciąża (promieniowanie X może być szkodliwe dla płodu),
- niewydolność nerek (jodowy kontrast podany dożylnie może powodować neuropatię),
- nadczynność tarczycy,
- uczulenie na jodowy środek kontrastowy,
- guz nadnerczy (pheochromocytoma),
- nużliwość mięśni (myasthenia gravis).

VI. PRZYGOTOWANIE DO BADANIA

- pić dużo płynów (ok. 2litrów) w dniu poprzedzającym badanie (ważne jest odpowiednie nawodnienie organizmu),
- w dniu badania należy być na czczo - nie wolno spożywać posiłków 6 godzin przed badaniem, (chorzy na cukrzycę powinni skonsultować się z lekarzem prowadzącym, jak się przygotować do badania),
- przez cały dzień po badaniu należy wypić 2-3 litry płynów,
- po badaniu można normalnie jeść posiłki.

Do badania miednicy małej należy się dodatkowo przygotować:

- dzień przed badaniem: zjeść lekkie posiłki (ostatni o godz. 18-tej.), o godz. 16-tej wypić preparat X-prep lub Fortrans (leki przeczyszczające), wypić łącznie do godzin nocnych ok. 3 litry ciepłej, przegotowanej wody. Stosowanie leków przeczyszczających ma doprowadzić do usunięcia z jelita resztek pokarmowych.

Przed badaniem należy ściągnąć biżuterię, ubranie, które zawiera metalowe elementy, opróżnić kieszenie, może być konieczne usunięcie aparatu słuchowego oraz protez zębowych.

Dolnośląski Ośrodek Diagnostyki Obrazowej
Pracownia Tomografii Komputerowej

VII. POWIKŁANIA

Badanie KT jest bezpieczną procedurą, jednak mogą wystąpić objawy niepożądane.

1. Związane z zastosowaniem promieniowania X, które może mieć niekorzystny wpływ na organizm ludzki. Uszkodzenie DNA w konsekwencji może doprowadzić do rozwoju choroby nowotworowej (najczęściej raka płuca, raka piersi, raka tarczycy, raka żołądka, białaczki). Jednak ryzyko rozwoju nowotworu spowodowane narażeniem na promieniowanie X podczas badania jest znacznie niższe niż ryzyko rozwoju nowotworu w populacji.

Dawka promieniowania podczas badania zredukowana jest do najmniejszego poziomu, który zapewnia uzyskanie prawidłowych technicznie badań.

2. Związane z dożylnym podaniem środka kontrastowego, występują w 1 do 3% wykonanych badań:

- alergia, wysypka, świąd skóry, wstrząs anafilaktyczny, zgon,
- nudności, wymioty, ból brzucha
- ból, uczucie ciepła,
- zaburzenie czynności tarczycy,
- zawroty głowy, niepokój, utrata przytomności, drżenia, drgawki,
- zaburzenia czynności nerek,
- krwiak w miejscu wkłucia,
- wynaczynienie środka kontrastowego,
- obrzęk płuc,
- uszkodzenie nerek.

3. Związane z doustnym lub doodbytniczym podaniem środka kontrastowego:

- biegunka,
- zaostrzenie stanów zapalnych jelita,
- nudności, wymioty,
- reakcje uczuleniowe,
- obrzęk płuc (po zachłyśnięciu się środkiem kontrastowym).

VIII. INNE DOSTĘPNE METODY DIAGNOSTYCZNE

- badanie rtg,
- badanie USG,
- badanie rezonansu magnetycznego,
- cyfrowa angiografia subtrakcyjna

Przed wykonaniem badania TK należy dostarczyć skierowanie na badanie, aktualny wynik badania poziomu kreatyniny w surowicy oraz GFR (współczynnik przesączenia kłębuszkowego), wypełnioną ankietę oraz podpisaną zgodę na badanie.

Pacjenci z podwyższonym poziomem kreatyniny, którzy przyjmują leki przeciwcukrzycowe z grupy biguanidów (Metformina, Metformax, Metfogamma, Metifor, Formetic, Glucophage, Gluformin, Siofor) powinni zaprzestać ich przyjmowania na 48 godz. przed i na 24 godz. po badaniu z użyciem środka kontrastowego, po konsultacji z Lekarzem Prowadzącym.

Dokumentacja medyczna dotycząca wcześniejszych badań obrazowych i/lub pobytów w szpitalu powinna zostać dostarczona do pracowni radiologicznej w dniu badania.

Dolnośląski Ośrodek Diagnostyki Obrazowej
Pracownia Tomografii Komputerowej

Prosimy o wypełnienie ankiety:

IX. ANKIETA PACJENTA

Imię i Nazwisko:	PESEL:	Tak/Nie
.....	
Dla Pacjentelek: Czy jest Pani w ciąży?		
Czy jest Pan/i na czczo?		
Czy kiedykolwiek miał/-a Pan/i podawane środki kontrastowe? Jeżeli tak to jakie?		
Jeżeli tak to czy wystąpiły reakcje uboczne? Jeżeli tak to jakie?		
Czy jest Pan/i uczulony/a na leki lub inne substancje? Jeżeli tak, to na jakie? Proszę wymienić.		
Czy choruje Pan/i na choroby przewlekłe: schorzenia nerek, nadciśnienie, astmę, cukrzycę, padaczkę, nadciśnienie, alergie? Jeżeli tak, to prosimy o kontakt z Lekarzem Prowadzącym w celu ustalenia wskazań i przygotowania do badania z podaniem środka kontrastowego.		
Czy nosi Pan/i protezę zębową? Jeżeli tak proszę wyciągnąć przed badaniem.		
Czy zostawia Pan/i wyniki badań poprzednich, wypisy ze szpitala (informacje w nich zawarte mogą być konieczne dla prawidłowego opisu badania)?		
Data urodzenia:	Waga:	Wzrost:
.....

Dolnośląski Ośrodek Diagnostyki Obrazowej

Pracownia Tomografii Komputerowej

X. OŚWIADCZENIE PACJENTA

Zapoznałem/am się z treścią niniejszego formularza oraz miałem/am możliwość przeprowadzenia rozmowy z lekarzem i zdawania pytań, na które otrzymałem/am odpowiedzi. Zostałem/am poinformowany/a o możliwych powikłaniach (w tym powikłaniach odległych) i zagrożeniach, przedstawiono mi również alternatywne sposoby diagnostyki.

Potwierdzam, że miałem/am wystarczającą ilość czasu, aby podjąć w pełni świadomą decyzję.

.....
data i czytelny podpis pacjenta i/lub opiekuna prawnego

.....
data, pieczętka i podpis lekarza udzielającego informacji

WYRAŻAM ŚWIADOMĄ ZGODĘ na wykonanie badania tomografii komputerowej i zgadzam się na podanie środka kontrastowego.

.....
data i czytelny podpis pacjenta i/lub opiekuna prawnego

.....
data, pieczętka i podpis lekarza udzielającego informacji

NIE WYRAŻAM ZGODY na wykonanie badania tomografii komputerowej i na podanie środka kontrastowego. Zostałem/am poinformowany/a o możliwych negatywnych konsekwencjach takiej decyzji dla mojego zdrowia i życia.

.....
data i czytelny podpis pacjenta i/lub opiekuna prawnego

.....
data, pieczętka i podpis lekarza udzielającego informacji

Zalecenia lekarza:

Środek kontrastowy podany dożylnie..... ilość..... ml.

Inne leki:

.....
.....
.....

Data:

Podpis i pieczętka lekarza

Podpis i pieczętka pielęgniarki

Podpis i pieczętka technika elektroradiologii

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, ul. H. Kamińskiego 73 a 51-124 Wrocław data wprowadzenia: 15.04.2013

10.10. Załącznik 10 – Opinia Komisji Bioetycznej

KOMISJA BIOETYCZNA
przy Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym
we Wrocławiu
ul. H. Kamińskiego 73a
51-124 WROCLAW

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ

przy Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy
51-124 Wrocław ul. Kamińskiego 73A tel. (071) 32 70 125

KB/nr 25/rok 2014

Działając na podstawie art. 29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza (Dz. U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 wraz ze zm.), Zarządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1990 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i funkcjonowania oraz trybu działania Komisji Bioetycznych (Dz. U. Nr 47 poz. 480) oraz zgodnie z zasadami zawartymi w GCP (Good Clinical Practice) oraz Deklaracji Helsińskiej.

Komisja Bioetyczna przy Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu Ośrodek Badawczo-Rozwojowy na posiedzeniu w dniu **29.09.2014r.** przeanalizowała wniosek, który złożyła: **lek. med. Małgorzata Ilnicka-Suckiel** w sprawie badania: *„Korelacja stężenia osteoprotegeryny z nasileniem miażdżycy tętnic wieńcowych u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi”*.

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz tajnego głosowania Komisja Bioetyczna podjęła uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku.

Kierownik badania zobowiązany jest do przechowywania wszystkich dokumentów dotyczących badania przez okres 20 lat od chwili zakończenia badania.

Od niniejszej uchwały można się odwołać do Odwoławczej Komisji Bioetycznej przy Ministrze Zdrowia, za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, w terminie 14 dni od daty otrzymania niniejszej opinii.

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. Zdzisława Bem

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej
przy Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym
we Wrocławiu
prof. dr hab. Zdzisława Bem

Otrzymują:

1. Wnioskodawca projektu
2. Kierownik jednostki organizacyjnej, w której projekt będzie realizowany