

**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych
i Dietetyki Klinicznej**

Adam Rybacki

**Ocena stężenia adropiny
u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca**

Rozprawa doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Paweł Bogdański
Promotor Pomocniczy: dr n. med. Damian Skrypnik

Poznań 2021

*Składam serdecznie podziękowania
Mojemu Promotorowi,
Panu Prof. dr hab. n. med. Pawłowi Bogdańskiemu
oraz Mojemu Promotorowi Pomocniczemu
Panu Dr n. med. Damianowi Skrypnikowi
za okazaną życzliwość, wsparcie i wskazówki
podczas przygotowania niniejszej pracy*

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W TEKŚCIE	6
1. WSTĘP	10
1.1. Epidemiologia choroby niedokrwiennej serca	11
1.2. Patofizjologia choroby niedokrwiennej serca	13
1.3. Podział choroby niedokrwiennej serca	15
1.3.1 Przewlekłe (stabilne) zespoły wieńcowe	15
1.3.2 Ostre (niestabilne) zespoły wieńcowe	17
1.4. Zawał serca	17
1.5. Czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca	20
1.6. Prewencja choroby niedokrwiennej serca	21
1.7. Diagnostyka choroby niedokrwiennej serca	22
1.8. Biomarkery choroby niedokrwiennej serca	23
1.9. Adropina	25
1.9.1. Potencjał diagnostyczny adropiny	26
1.9.2. Potencjał terapeutyczny adropiny	29
1.9.3. Podsumowanie	30
2. CEL PRACY	31
3. MATERIAŁ I METODY	32
3.1. Populacja badana	32
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	32
3.3. Procedura badawcza	33
3.4. Badania podmiotowe i przedmiotowe	34
3.4.1. Pomiar ciśnienia tętniczego	35
3.4.2. Pomiary antropometryczne	35
3.4.3. Wskaźnik masy ciała	36
3.5. Badania laboratoryjne	37
3.6. Badanie obserwacyjne	37
3.7. Analiza statystyczna wyników	38
4. WYNIKI	40
4.1. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej	40
4.2. Ocena stężenia adropiny w populacji badanej	42

4.3.	Ocena stężenia adropiny we krwi pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w zależności od jej stopnia zaawansowania	44
4.4.	Ocena wpływu chorób współistniejących na stężenie we krwi adropiny u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca	45
4.5.	Zależność między stężeniem adropiny w surowicy a wybranymi parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym oraz parametrami gospodarki lipidowej i węglowodanowej	48
4.6.	Ocena zależności pomiędzy stężeniem adropiny w surowicy a koniecznością hospitalizacji z przyczyn sercowo - naczyniowych w czasie rocznej obserwacji u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca	50
5.	DYSKUSJA	51
5.1.	Ocena stężenia adropiny we krwi pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w zależności od jej stopnia zaawansowania	51
5.2.	Ocena stężenia adropiny we krwi w zależności od wartości BMI oraz występowania nadmiernej masy ciała	53
5.3.	Ocena stężenia adropiny we krwi w badanej populacji w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz występowania nadciśnienia tętniczego	55
5.4.	Ocena chorób współistniejących: hiperglikemii i hiperlipidemii i parametrów biochemicznych	57
5.4.1.	Ocena stężenia adropiny w surowicy krwi pacjentów z chorobą niedokrwienną serca	57
5.4.2.	Ocena stężenia adropiny we krwi pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w zależności od parametrów gospodarki lipidowej i występowania dyslipidemii	58
5.4.3.	Stężenie adropiny we krwi pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w zależności od parametrów gospodarki węglowodanowej i występowania hiperglikemii	60
5.5.	Ocena zależności pomiędzy stężeniem adropiny w surowicy a koniecznością hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w czasie rocznej obserwacji u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca	62
5.6.	Krytyka metody	64
6.	WNIOSKI	65

7.	PIŚMIENNICTWO	66
8.	SPIS TABEL	78
9.	SPIS RYCIN	79
10.	STRESZCZENIE (w języku polskim)	80
11.	SUMMARY	84

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W TEKŚCIE

AD	adropin, adropina
al.	łac. alii, inni (et al. – i inni)
ACS	acute coronary syndrome, ostry zespół wieńcowy
ATP	adenozynotrifosforan
BMI	body mass index, wskaźnik masy ciała
BP	blood pressure, ciśnienie tętnicze
BPM	beats per minute, ilość uderzeń serca na minutę
B-V	basis-verte
CABG	coronary artery bypass graft, pomostowanie aortalno-wieńcowe
cAMP	cyclic adenosine monophosphate, cykliczny monofosforan adenozyiny
ChNS	choroba niedokrwienna serca
ChSN	choroby sercowo-naczyniowe
CK	creatine kinase, kinaza kreatynowa
CKMB	creatine kinase myocardial band, izoenzym sercowy kinazy kreatynowej
CRP	C–reactive protein, białko C–reaktywne
CSX	cardiac syndrome X, sercowy zespół X
CT	computed tomography, tomografia komputerowa
DBP	diastolic blood pressure, rozkurczowe ciśnienie tętnicze
DES	drug eluting stent, implementacja stentu antyproliferacyjnego
DG	gałąź diagonalna
DSM	Direct Segmental Measurement, bezpośredni pomiar segmentalny
EAS	European Atherosclerosis Society, Europejskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą
EF	ejection fraction, frakcja wyrzutowa
EKG	elektrokardiografia
<i>ENHO</i>	energy homeostasis associated gene, gen homeostazy energetycznej
eNOS	Endothelial nitric oxide synthase 3, śródbłonkowa syntaza tlenu azotu
ESC	European Society of Cardiology, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

ESH	European Society of Hypertension, Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
EU	European Union, Unia Europejska
EUROSTAT	European Statistical Office, Europejski Urząd Statystyczny
ET-1	endotelina-1
FFM	fat free mass, masa beztłuszczowa
FHS	Framingham Heart Study (badanie kliniczne)
FM	fat mass, masa tłuszczowa
GLTW	pień główny lewej tętnicy wieńcowej
GO	gałąź okalająca (lewej tętnicy wieńcowej)
GPZ	gałąź przednia zstępująca
HAC15	human adrenal carcinoma, rak nadnerczy
HbA1C	hemoglobina glikowana
HDL	high-density lipoprotein, lipoproteina o wysokiej gęstości
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, wskaźnik insulinooporności
INTERHEART	A Global Case – Control Study of Risk Factors for Acute Myocardial Infarction (badanie kliniczne)
kcal	kilokaloria
LDL	low-density lipoprotein, lipoproteina o niskiej gęstości
LM	Left main coronary artery, pień lewej tętnicy wieńcowej
M	mężczyźni
M1	marginal branch, gałąź brzeżna
MHO	Metabolic Healthy Obesity, zjawisko „otyłości zdrowej metabolicznie”
MI	myocardial infarction, zawał mięśnia sercowego
min.	minimum, minimalny
m.in.	między innymi
mmHg	milimetry słupa rtęci
MRI	magnetic resonance imaging, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
N	liczebność
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease, niealkoholowa stłuszczeniowa

	choroba wątroby
NO	nitric oxide, tlenek azotu,
NSTEMI	non-ST-segment elevation myocardial infarction, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST
NYHA	New York Heart Association, klasyfikacja niewydolności serca według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego
ORF	open reading frame, otwarta ramka odczytu
OZW	Ostry zespół wieńcowy
<i>p</i>	poziom istotności statystycznej
PCI	percutaneous coronary intervention, przezskórna interwencja wieńcowa
PDGF	płytkowy czynnik wzrostu
PTW	prawa tętnica wieńcowa
Q1	kwartyl dolny (pierwszy kwartyl)
Q3	kwartyl górny (trzeci kwartyl)
R	współczynnik korelacji rang Spearmana
r.ż.	rok życia
SA	subclinical atherosclerosis, subkliniczna miażdżycza
SBP	systolic blood pressure, skurczowe ciśnienie tętnicze
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation, Systematyczna Ocena Ryzyka Wieńcowego
SD	standard deviation, odchylenie standardowe
SPECT	single photon emission computed tomography, tomografia emisyjna pojedynczych fotonów
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction, zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
SYNTAX	Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery
<i>t</i>	parametryczny test t-Studenta
TChol	total cholesterol, cholesterol całkowity
TG	triglycerides, trójglicerydy
U	test U–Manna-Whitney’a
UA	unstable angina, niestabilna dławica piersiowa

VEGFR2	vascular endothelial growth factor receptor 2, receptor naczyniowo- śródbłonkowego czynnika wzrostu 2
vs.	versus, kontra
WHO	World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia
wsp.	współautorzy

1. WSTĘP

Problematyka zdrowotna stanowiła od zarania dziejów jedno z fundamentalnych źródeł trosk i zmartwień człowieka. We wszystkich okresach historycznych ludzkość zmuszona była do zmagania się z chorobami, bólem i niepełnosprawnością.¹ Dotykało to każdej społeczności na świecie, więc już najdawniejsze kultury skupiały się na rozlicznych aspektach funkcjonowania człowieka, od budowy anatomicznej do czynników wewnętrznych i zewnętrznych wpływających na stan jego zdrowia.

Układ sercowo-naczyniowy budził najwyższe zainteresowanie od początków rozwoju medycyny. Już w teoriach starożytnych serce stanowiło centrum życia, ośrodek, przez który przepływa ciepło, krew i siła lecząca.² Za pierwsze znane opisy krążenia uważa się teorie Alkmeona z Krotonu pochodzące z roku 500 p.n.e. Były one rozwijane później przez kolejnych anatomów i myślicieli epoki – od Arystotelesa (350 r. p.n.e) do Galena (II w. n.e.).³ Ten ostatni wywarł największy wpływ na rozwój nauk medycznych w następnych stuleciach, jednak nie ustrzegł się błędów w swoich tezach. Dopiero dzięki opisom anatomicznym Harveya z 1628 roku poznano budowę układu krążenia.⁴ Podstawy do tych niezwykle istotnych odkryć zostały wcześniej nakreślone przez Józefa Strusia, który poddał krytycznej analizie dzieła Galena. Zaobserwował także zależności pomiędzy pracą serca i tętnem, co zostało przez niego opisane już w 1555 roku w rozprawie „*Sphygmicae artis iam mille ducentos annos perditae et desideratae libri V*”.⁵ Wiedza ta umożliwiła w późniejszych epokach wyjaśnienie procesów hemodynamicznych w przebiegu niewydolności serca.

Prace kolejnych pokoleń badaczy umożliwiły skorygowanie błędnych teorii i dynamiczny rozwój metod diagnostycznych i celowanego leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego.

1.1. Epidemiologia choroby niedokrwiennej serca

Choroby układu sercowo-naczyniowego pozostają w centrum zainteresowań medycyny także obecnie, ze względu na dużą liczbę zachorowań i wysoką śmiertelność, a także aspekt ekonomiczny - koszty leczenia, hospitalizacji i rehabilitacji chorych.

Niewydolność serca pozostaje globalną epidemią o tendencji wzrostowej. Szacuje się obecnie, że w skali światowej chorobą tą obciążonych jest ponad 37,7 miliona osób.⁶

Według statystyk zaprezentowanych przez WHO (World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia) w 2018 roku, choroby sercowo-naczyniowe były przyczyną śmierci niemal 18 milionów osób. Stanowiło to około 31% wszystkich zgonów na świecie, wliczając w to inne choroby, wypadki i konflikty zbrojne.⁷ Przewiduje się, że do roku 2030 liczba ta wzrośnie do 23,6 milionów przypadków.⁸ Zgodnie z danymi EUROSTATu (European Statistical Office, Europejski Urząd Statystyczny) z tego samego roku choroby układu krążenia odpowiadały za śmierć ponad 1,9 miliona osób w 28 krajach Unii Europejskiej (EU). W 2015 roku w krajach EU zgony z tego powodu stanowiły 36,7% wszystkich przyczyn śmierci.⁹

Poza wysoką śmiertelnością choroby sercowo-naczyniowe (ChSN) to również problem natury ekonomicznej, ponieważ liczba zachorowań, przewlekły charakter terapii i zawłość procedur diagnostyczno-terapeutycznych stanowi znaczące obciążenie dla systemów ochrony zdrowia i budżetów poszczególnych państw.

W roku 2007 na prośbę Komisji Europejskiej oraz WHO przygotowane zostały szacunkowe obliczenia kosztów leczenia i następstw chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak: spadek produktywności, absencja w pracy lub niepełnosprawność. Wykazano, że budżet Unii Europejskiej obciążony jest z tego powodu przeciętnie kwotą 169 miliardów euro rocznie. Stanowiło to średnio 372 Euro na jednego obywatela Unii Europejskiej.¹⁰

We wcześniejszych obliczeniach z roku 2003 wykazano, że środki przeznaczone na leczenie chorób układu krążenia pochłaniały około 12% całego budżetu przeznaczanego na ochronę zdrowia w krajach unijnych. Głównym komponentem były bezpośrednie koszty leczenia: hospitalizacje, opieka ambulatoryjna i farmakoterapia wyniosły około 62%, następnie straty wynikające ze zmniejszonej produktywności

stanowiące około 1%, oraz około 17% kosztów nieformalnych związanych z opieką nad chorymi.¹¹

W kolejnych latach poziom szacowanych obciążeń finansowych budżetu unijnego wykazywał tendencję rosnącą. Według danych z 2015 roku ogólne wydatki związane z chorobami sercowo-naczyniowymi zostały obliczone już na ponad 210 miliardów euro w skali roku. W tej kwocie 111 miliardów euro stanowiły koszty bezpośrednie (około 53%), 54 miliardy euro (około 26%) w postaci strat ze zmniejszonej produktywności oraz 45 miliardów euro (około 21%) kosztów nieformalnych opieki nad chorymi. Autorzy powyższych opracowań zwrócili uwagę na brak danych dotyczących kosztów tak zwanych „pozaklinicznych”, związanych z promowaniem zachowań prewencyjnych, które mają również na celu uniknięcie schorzeń sercowo-naczyniowych. Zalicza się do nich kampanie społeczne dotyczące na przykład palenia tytoniu, edukacji żywieniowej czy aktywności fizycznej. Należałoby zatem przyjąć jeszcze wyższe obliczenia niż kwota wskazana powyżej.¹²

Jednym z następstw choroby niedokrwiennej serca są zwiększone koszty związane z opieką nad chorymi z niewydolnością serca, które wzrosły znacząco w ostatnim dwudziestolecu. Jest to wynikiem dostępności nowych droższych leków, poszerzenia diagnostyki, większej liczby hospitalizacji, jak i coraz częstszym zastosowaniu nowoczesnych i kosztownych urządzeń implantowanych pacjentom. Ze względu na wydłużenie życia, chorzy częściej wymagają też długoterminowej opieki terminalnej.¹³ Analizy wydajności mogą wnieść znaczący wkład w oszacowanie związku pomiędzy danymi klinicznymi i implikacjami ekonomicznymi przy zastosowaniu dostępnych terapii.¹³

W ostatnich latach w kilku krajach Unii Europejskiej udało się zmniejszyć liczbę zgonów związanych z ChNS. Stan taki ma związek przede wszystkim ze zwiększoną ilością programów przesiewowych, innowacyjnymi terapiami dostępnymi od niedawna na rynku farmaceutycznym oraz nowoczesnymi zabiegami chirurgii naczyniowej. Korzystne statystyki są również powiązane ze zwiększeniem świadomości społecznej i poprawą stylu życia. Mimo to, tylko w roku 2016 odnotowano około 11,3 miliona hospitalizacji z powodu chorób układu krążenia w krajach unijnych.⁹

Pomimo spadku śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych we wczesnym stadium rozwoju w ostatnich kilkudziesięciu latach, wciąż pozostaje ryzyko wystąpienia kolejnych epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego, zaburzeń

czynności lewej komory czy zaburzeń rytmu serca i w efekcie niewydolności serca na późniejszym etapie ChNS. Na podstawie obserwacji istniejących trendów w poszczególnych krajach - starzeniu się populacji, wzroście przeżywalności, coraz skuteczniej leczonych pacjentów, można wnioskować, że choroby przewlekłe układu krążenia nadal będą stanowić główny problem socjoekonomiczny.¹⁴

Ze względu na obciążenia zarówno zdrowotne, jak i ekonomiczne generowane przez choroby sercowo-naczyniowe, WHO przygotowała i wprowadziła strategię działania skierowaną na prewencję i kontrolę chorób przewlekłych na lata 2013–2020. Stworzono w ten sposób międzynarodową inicjatywę przedstawiającą plan ograniczenia negatywnych efektów chorób układu krążenia.¹⁵

Celem nadrzędnym inicjatywy jest zredukowanie możliwego do ograniczenia lub uniknięcia obciążenia zachorowalnością, śmiertelnością i niepełnosprawnością z powodu chorób niezakaźnych poprzez wielosektorową współpracę zarówno na poziomie krajowym, regionalnym, jak i globalnym.¹⁵

Plan został opracowany z myślą o przeciwdziałaniu czterem głównym rodzajom chorób niezakaźnych: chorobom układu krążenia, nowotworom, przewlekłym chorobom układu oddechowego oraz cukrzycy, ponieważ mają one największy wpływ na zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób niezakaźnych. Wskazano cztery wspólne behawioralne czynniki ryzyka odpowiedzialne za powyższe choroby, które muszą zostać zredukowane: palenie tytoniu, niewłaściwa dieta, brak aktywności fizycznej i nadmierne spożywanie alkoholu. Styl życia, warunki bytowe oraz środowisko pracy mają znaczący wpływ na zdrowie i jakość życia w tym na przebieg ChNS.¹⁵

Choroby niezakaźne i ich czynniki ryzyka mają również strategiczne powiązania z systemami opieki zdrowotnej i powszechnym ubezpieczeniem zdrowotnym; środowiskowymi, zawodowymi i społecznymi uwarunkowaniami zdrowia; chorobami zakaźnymi; zdrowiem matek, dzieci i młodzieży; zdrowiem reprodukcyjnym i starzeniem się.¹⁵

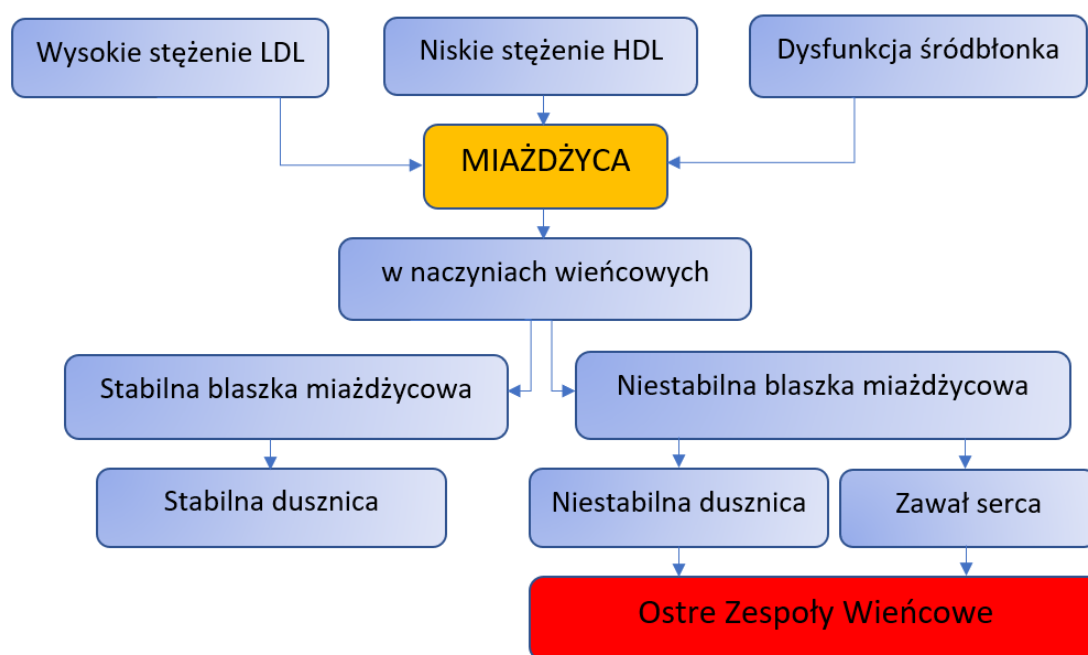
1.2. Patofizjologia choroby niedokrwiennej serca

Chorobę niedokrwinną serca można opisać jako szereg objawów, które następują w wyniku braku możliwości dostarczenia wraz z krwią tlenu i substancji odżywczych do tkanek serca, w ilościach koniecznych do zaspokojenia ich potrzeb

metabolicznych. Rozpoznanie to jest szerokim pojęciem, które obejmuje wszelkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego, niezależnie od patomechanizmu będącego ich przyczyną.¹⁶

W wyniku dysproporcji pomiędzy zapotrzebowaniem na tlen, a jego ilością, która została dostarczona do komórek mięśnia sercowego dochodzi do zaburzeń funkcji i struktury komórek mięśnia sercowego.¹⁷

W przypadku długotrwałego niedokrwienia część kardiomiocytów zostaje uszkodzonych w sposób nieodwracalny. Utrudnienie pasażu w obrębie naczyń wieńcowych może być spowodowane poprzez skrzeplinę lub przez zwężenie światła naczynia krwionośnego. Najczęściej choroba niedokrwienna serca jest powodowana przez zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych.^{16, 17}



Rycina 1. Patogeneza choroby niedokrwiennej serca¹¹¹

Miażdżycy to przewlekła choroba tętnic o podłożu zapalnym, cechująca się tworzeniem charakterystycznych zmian w ścianie naczynia, tzw. blaszek miażdżycowych. Proces ten jest złożony i wieloetapowy.¹⁸ Do rozwoju miażdżycy przyczyniają się zjawiska immunologiczne, dyslipidemia, stan zapalny i dysfunkcja śródbłónka. Patogeneza procesu miażdżycowego polega na zwiększonej przepuszczalności śródbłónka, przylegania leukocytów, a następnie przedostawania się utlenionych lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, low-density lipoprotein) z wysoką

zawartością cholesterolu w obręb ścian naczyń. W późniejszych etapach do śródbłonna przedostają się monocyty krwi, na skutek procesów zapalnych transformujące się w makrofagi i komórki piankowate. Następuje dalsza akumulacja elementów morfotycznych krwi - płytek krwi, które poprzez swoją aktywację powodują migrację komórek mięśni gładkich z błony środkowej do wewnętrznej naczynia. W dojrzałej blaszce miażdżycowej komórki mięśni gładkich proliferują, powodując odkładanie kolagenu. Prowadzi to do dalszego gromadzenia lipidów w obrębie blaszki i jej przyrostu. Dojrzała blaszka miażdżycowa składa się z rdzenia lipidowego oraz powłoki, której struktura zawiera głównie kolagen i komórki mięśni gładkich. Mechanizm blokady tętnic wieńcowych jest dwoisty - z jednej strony blaszka miażdżycowa fizycznie zmniejsza światło naczynia swoją objętością, z drugiej niepoprawnie funkcjonujący śródbłonek okolic zmienionych miażdżycowo naczyń ma osłabioną umiejętność wytwarzania substancji rozkurczających.¹⁹

1.3. Podział choroby niedokrwiennej serca

Stan niedokrwienia mięśnia sercowego, który wynika ze zmian w tętnicach wieńcowych określa się jako chorobę wieńcową. Obejmuje ona przewlekłe i ostre zespoły wieńcowe.¹⁶

1.3.1. Przewlekłe (stabilne) zespoły wieńcowe

W obrębie stabilnych zespołów wieńcowych (choroba wieńcowa przewlekła) można wyróżnić:

- przewlekły zespół wieńcowy, który charakteryzuje się znacznymi zwężeniami tętnic wieńcowych,
- dławicę stabilną bez istotnych zwężeń w świetle tętnic wieńcowych, w tym dławicę mikronaczyniową, dławicę naczynioskurczową (Prinzmetal) oraz dławicę związaną z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi.^{16, 17, 20, 21}

Choroba niedokrwienna serca może być indukowana przez różne czynniki. Miażdżyca tętnic wieńcowych odpowiada za co najmniej 98% zachorowań. Rzadziej występujące przypadki związane są z poniższymi przyczynami:

- skurcz tętnicy wieńcowej np. wywołany lekami (jak choćby następstwo odstawienia azotanów) lub dławica Prinzmetala (odmienna),
- zator tętnicy wieńcowej, który może wystąpić np. w przebiegu bakteryjnego zapalenia wsierdza, sepsy, jako powikłanie skrzepliny w strukturach lewej części serca, w przebiegu śluzaka (nowotworu lewego przedsionka lub lewej komory serca),
- zapalenia tętnic wieńcowych (m.in. guzkowe zapalenie tętnic, choroba Kawasaki, choroba Takayasu, toczeń rumieniowaty układowy czy kiła).
- zmiany w tętnicach wieńcowych spowodowane zaburzeniami metabolicznymi takimi jak: amyloidozą, mukopolisacharydozą, homocystinurią, uogólnione zwapnienie ścian tętnic niemowląt, czy choroba Andersona-Fabry'ego.
- wady naczyń wieńcowych, takie jak: tętniaki tętnicy wieńcowej, przetoki wieńcowe, zespół Blanda-White'a-Garlanda
- urazy tętnic wieńcowych
- zakrzepica tętnicza (wynikająca np. z nadpłytkowości lub trombofilii)
- rozwarstwienie aorty
- niezwiązana ze zmianami w tętnicach hipoksemia (czyli zmniejszona podaż tlenu w stosunku do zapotrzebowania), która może mieć związek z kardiomiopatią, zwężeniem ujścia aorty, niedomykalnością zastawki aortalnej, zatruciem tlenkiem węgla czy niedokrwistością.^{16, 17, 20, 21}

Większość osób z chorobą niedokrwienną serca na wczesnym etapie, gdy zwężenie tętnicy wieńcowej wynosi poniżej 50%, nie odczuwa symptomów ograniczenia przepływu krwi. Stabilna dławica piersiowa rozwija się podczas aktywności fizycznej lub stresu emocjonalnego, kiedy wzrasta zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen i ustępuje w spoczynku lub po przyjęciu nitrogliceryny, co należy różnicować z ostrym zespołem wieńcowym. Jednak w miarę postępu miażdżycy, zwłaszcza nieleczonej, mogą wystąpić objawy. W konsekwencji może dojść do ostrego zespołu wieńcowego - niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału mięśnia sercowego.^{16, 19, 22}

1.3.2. Ostre (niestabilne) zespoły wieńcowe

Ostre zespoły wieńcowe (OZW) można klasyfikować w zależności od przyjętych kryteriów diagnostycznych. Biorąc za podstawę wyjściowe badanie elektrokardiograficzne (EKG) przyjmuje się podział na:

- OZW bez uniesienia odcinka ST
- OZW z uniesieniem odcinka ST

W oparciu o biochemiczne zmiany świadczące o uszkodzeniu mięśnia sercowego, zmiany w zapisie EKG oraz objawy kliniczne OZW dzieli się na:

- niestabilną dławicę piersiową (unstable angina, UA),
- zawał serca bez uniesienia odcinka ST (Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction, NSTEMI),
- zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ST-segment Elevation Myocardial Infarction, STEMI),
- zawał serca nieokreślony, gdy zmiany w zapisie EKG nie dają możliwości bezspornego określenia charakteru odcinka ST lub gdy EKG zostało wykonane ponad dobę po wystąpieniu pierwszych symptomów i zawał został rozpoznany na podstawie pozostałych kryteriów,
- nagły zgon sercowy.^{17, 23}

Typ zawału serca można także określić w oparciu o ewolucję zapisu EKG, weryfikując obecność załamka Q (zawał serca bez załamka Q lub zawał serca z załamkiem Q).^{17, 23}

1.4. Zawał serca

Zawał mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction, MI), jest spowodowany zmniejszonym lub całkowitym zatrzymaniem dopływu krwi do części mięśnia sercowego. Może mieć przebieg utajony i pozostać niewykryty lub może być wydarzeniem prowadzącym do pogorszenia hemodynamiki i nagłej śmierci chorego.^{17, 23}

Zawał serca jest definiowany jako śmierć komórek mięśnia sercowego z powodu przedłużonego niedokrwienia. Większość zawałów mięśnia sercowego jest

spowodowanych chorobą wieńcową. W przypadku niedrożności tętnicy wieńcowej może dojść do martwicy komórek mięśnia sercowego.^{17, 23, 24}

Po wystąpieniu niedokrwienia śmierć komórki nie jest natychmiastowa, ale może do niej dojść po około 20 minutach.^{17, 22, 24} Całkowita martwica komórek mięśnia sercowego następuje po około 2–4 godzinach, w zależności od obecności krążenia obocznego do strefy niedokrwienia, trwałej lub przerywanej niedrożności tętnic wieńcowych, wrażliwości miocytów na niedokrwienie, indywidualnego zapotrzebowania na tlen i składniki odżywcze.^{17, 24}

Okluzja jednej lub wielu dużych nasierdziowych tętnic wieńcowych przez ponad 20 do 40 minut może prowadzić do ostrego zawału mięśnia sercowego (Acute Myocardial Infarction, AMI). Zamknięcie zazwyczaj ma pochodzenie zakrzepowe i wynika najczęściej z pęknięcia blaszki miażdżycowej, która powstała w tętnicach wieńcowych. Czynność serca może zostać upośledzona w różny sposób, w zależności od obszaru dotkniętego zawałem. Ze względu na znikomą zdolność regeneracyjną mięśnia sercowego miejsce wystąpienia zawału goi się poprzez tworzenie się blizny. Często następuje przebudowa serca charakteryzująca się rozszerzeniem, przerostem odcinkowym pozostałej żywej tkanki i dysfunkcją serca.²⁵

Niestabilna dławica pod względem prezentacji klinicznej jest podobna do NSTEMI, jednak biochemiczne markery martwicy mięśnia sercowego takie jak troponina T lub I w przypadku niestabilnej dławicy nie są podwyższone.^{26, 27, 28}

Oprócz kategorii zasadniczych odnoszących się do uniesienia odcinka ST (STEMI, NSTEMI) zawał serca dzieli się na różne typy, w oparciu o różnice patologiczne, kliniczne i prognostyczne, wraz z różnymi strategiami leczenia.

Typ 1 – samoistny zawał mięśnia sercowego.

Jest to zdarzenie związane z uszkodzeniem blaszki miażdżycowej, wywołane przez jej pęknięcie, erozję lub rozwarstwienie. Na skutek uszkodzenia blaszki miażdżycowej powstaje skrzeplina wewnątrz światła tętnic wieńcowych, prowadząca do zmniejszenia przepływu krwi lub zatoru z następującą martwicą miocytów. Podstawą przeważnie jest ciężka choroba wieńcowa o podłożu miażdżycowo-zakrzepowym.

Typ 2 – zawał mięśnia sercowego wtórny do zaburzeń równowagi hemodynamicznej (różnicy między zapotrzebowaniem i zaopatrzeniem mięśnia sercowego w tlen).

Dochodzi do uszkodzenia mięśnia sercowego z martwicą, z przyczyn innych niż choroba wieńcowa, np. w wyniku np. dysfunkcji śródbłonna naczyń wieńcowych, skurczu tętnicy wieńcowej, zatorowości wieńcowej, w przebiegu niedokrwistości, zaburzeń rytmu, hipotonii lub nadciśnienia tętniczego.

Typ 3 – śmierć sercowa z sugestywnymi objawami niedokrwienia mięśnia sercowego, do której doszło w sposób nagły i nieoczekiwany.

Ten typ zawału jest diagnozowany wśród pacjentów, u których doszło do nagłej śmierci sercowej z sugestywnymi objawami niedokrwienia mięśnia sercowego z towarzyszącym przypuszczalnie nowymi zmianami niedokrwieniami w EKG, nowym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa (left bundle branch block, LBBB) lub migotaniem komór, w sytuacji, kiedy wyniki badań markerów niedokrwienia mięśnia sercowego nie były jeszcze dostępne. Sytuacja taka może mieć miejsce, kiedy następuje zgon pacjenta przed pobraniem krwi do oznaczenia sercowych markerów biochemicznych lub kiedy pacjent umrze zanim wzrośnie ich stężenie.

Jako komplikacje wykonywanych procedur rewaskularyzacji mogą wystąpić typy 4 i 5 zawału serca.

Typ 4 – dotyczy zawału serca związanego z przezskórną interwencją wieńcową (percutaneous coronary intervention, PCI).

Może wystąpić restenoza po pierwotnej procedurze lub zakrzepica w stencie udokumentowana w angiografii lub podczas badania sekcyjnego.

Typ 5 – zawał serca będący powikłaniem procedury pomostowania aortalno-wieńcowego (coronary artery bypass grafting, CABG).^{17, 21, 24, 29, 30, 31}

Zawał mięśnia sercowego można rozpoznać poprzez podwyższone wartości markerów biochemicznych martwicy mięśnia sercowego, objawy kliniczne, wyniki badania EKG, na podstawie metod obrazowania lub może być zdefiniowany przez badanie sekcyjne.^{17, 21, 24, 29, 30, 31}

1.5. Czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca

Czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca dzieli się najczęściej na dwie kategorie:

1) Czynniki modyfikowalne, do których zalicza się:

- nieprawidłowe żywienie,
- palenie tytoniu,
- brak aktywności fizycznej,
- podwyższone nadciśnienie tętnicze,
- otyłość lub nadwaga,
- cukrzyca lub stan przedcukrzycowy,
- podwyższone stężenie we krwi frakcji LDL, podwyższone stężenie we krwi trójglicerydów.

2) Czynniki niemodyfikowalne, do których należą:

- wiek (w przypadku mężczyzn ryzyko wzrasta po 45 roku życia, u kobiet po 55 roku życia),
- płeć (mężczyźni są bardziej narażeni niż kobiety w wieku przedmenopauzalnym),
- obciążenie w wywiadzie rodzinnym przedwczesną chorobą niedokrwinną serca (występującą u mężczyzn <55 roku życia i u kobiet <65 roku życia¹⁰⁹) lub innymi chorobami naczyń w przebiegu zmian miażdżycowych.

Obecnie zwraca się uwagę także na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, jak np. podwyższone stężenie we krwi:

- białka C-reaktywnego (CRP).
- homocysteiny,
- fibrynogenu,
- lipoproteiny (a).

Zauważalny stały wzrost częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych w ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci związany jest z uprzemysłowieniem gospodarki, zmianami charakteru pracy z wymagającej fizycznie

na biurową, wydłużeniem czasu pracy, brakiem czasu na zajęcia rekreacyjne, podwyższonym poziomem stresu.

Szczególną uwagę zwrócić należy na brak aktywności fizycznej, stosowanie wysokokalorycznej diety bogatej w nasycone kwasy tłuszczowe i cukry proste, które jest związane z rozwojem miażdżycy i innych zaburzeń metabolicznych, takich jak zespół metaboliczny, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze, często współistniejące u osób z chorobą sercowo-naczyniową.^{32, 34}

1.6. Prewencja choroby niedokrwiennej serca

Wyniki dotychczasowych badań dotyczących przebiegu i leczenia ChNS zostały przełożone na programy promocji zdrowia opublikowane m.in. przez American Heart Association. Położono w nich nacisk na siedem zaleceń mających na celu zmniejszenie ryzyka CVD: unikanie palenia tytoniu, dbanie o aktywność fizyczną, zdrowe odżywianie, utrzymywanie prawidłowych parametrów ciśnienia krwi, masy ciała, stężenia we krwi glukozy i cholesterolu.^{35, 36}

Poprzez celowane kontrolowanie modyfikowalnych czynników ryzyka miażdżycy naczyń wieńcowych można skutecznie zmniejszyć zarówno chorobowość, jak i umieralność w wyniku choroby niedokrwiennej serca.³⁷

W celu właściwego monitorowania ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego u osób bez objawów chorobowych, w wieku powyżej 40 lat opracowano kartę SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation, Systematyczna Ocena Ryzyka Wieńcowego). Dzięki niej możliwe jest szacunkowe określenie 10-letniego ryzyka zgonu z powodu incydentu sercowo-naczyniowego. Karta SCORE opisuje to ryzyko biorąc pod uwagę wiek, płeć, palenie tytoniu, wartość ciśnienia tętniczego skurczowego oraz stężenia cholesterolu całkowitego we krwi. Według szacunków Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology, ESC) i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (European Atherosclerosis Society, EAS) 5% ryzyko sercowo-naczyniowe obliczone przy pomocy karty SCORE określa się jako duże. Przy osiągnięciu takiej wartości wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego, zarówno nie zakończzonego, jak i zakończzonego zgonem wynosi 15%.³⁸ Szacowanie rokowania w zakresie zachorowalności, niepełnosprawności i śmierci z powodu ChNS

umożliwia pacjentom i lekarzom prowadzącym leczenie podjęcie decyzji o rodzaju i czasie terapii, a także wdrożeniu odpowiednich działań prewencyjnych.³⁹

1.7. Diagnostyka choroby niedokrwiennej serca

Według aktualnych wytycznych opracowanych przez ESC do prawidłowej oceny funkcji serca w przebiegu ChNS zawsze należy uzyskać szczegółową historię choroby. Kluczowe jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu klinicznego dotyczącego czynników ryzyka, objawów ChNS oraz zmian w zapisie EKG.³⁹

W celu ustalenia rozpoznania choroby niedokrwiennej serca niezbędne jest przeprowadzenie szeregu kompleksowych badań. Rutynowo wykonywane jest badanie elektrokardiograficzne. EKG pozwala na wykrycie szeregu nieprawidłowości, które często ułatwiają ustalenie etiologii schorzenia i dają możliwość szybkiego wdrożenia celowanej terapii (np. leczenia zaburzeń rytmu w przebiegu ChNS). Badanie charakteryzuje się wysoką czułością - na poziomie 89%.⁴⁰ Ograniczeniem jest natomiast stosunkowo niska swoistość.⁴¹

Jednym z najbardziej użytecznych i szeroko dostępnych badań jest echokardiografia. Badanie to dostarcza aktualnych informacji o objętości komór, funkcji skurczowej i rozkurczowej serca, grubości jego ścian, funkcji zastawek i ciśnieniu płucnym. Te szczegóły mają kluczowe znaczenie dla ustalenia rozpoznania ChNS i wdrożenia optymalnego leczenia.⁴² W celu oceny ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, określenia przyczyn bólu w klatce piersiowej lub oceny skuteczności dotychczasowego postępowania terapeutycznego wykonuje się również elektrograficzną próbę wysiłkową.

Informacje uzyskane w wyniku dokładnej oceny klinicznej i wyżej wymienionych testów pozwalają na wstępną diagnozę i opracowanie planu leczenia u większości pacjentów. Inne badania są na ogół wymagane tylko wtedy, gdy diagnoza pozostaje niepewna.³⁹

Zdjęcia rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej można zlecić, aby potwierdzić lub wykluczyć cechy innych chorób, które mogłyby być odpowiedzialne za dolegliwości bólowe w obrębie klatki piersiowej, czy też zastój w krążeniu płucnym. W procesie diagnostycznym pacjentów z podejrzeniem niewydolności serca znaczenie badania RTG jest jednak znacznie ograniczone.^{43, 44}

Badanie rezonansu magnetycznego serca (magnetic resonance imaging, MRI) może być dobrą alternatywą dla diagnostyki obrazowej serca u chorych, u których wyniki badania echokardiograficznego nie były rozstrzygające. Jest to także metoda z wyboru w przypadku złożonych wrodzonych wad serca.^{43, 44}

Zastosowanie tomografii komputerowej (computed tomography, CT) serca obejmuje głównie ocenę anatomii tętnic wieńcowych oraz zobrazowanie blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u chorych z niewydolnością serca.³⁹

Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (single photon emission computed tomography, SPECT) i wentrykulografia radioizotopowa jest stosowana w celu oceny niedokrwienia i żywotności mięśnia sercowego.⁴⁵

Angiografia tętnic wieńcowych - jest wskazana u pacjentów z niewydolnością serca oraz nawracającymi bólami w klatce piersiowej, które są odporne na leczenie.⁴⁶

1.8. Biomarkery choroby niedokrwiennej serca

Markery biochemiczne są to dające się obiektywnie zmierzyć wskaźniki i wykorzystywane do określenia stanu biologicznego organizmu pacjenta. Pomagają w pozyskaniu informacji o aktywności i progresji choroby.⁴⁷ Można je znaleźć w płynach ustrojowych (takich jak krew, płyn mózgowo-rdzeniowy, mocz, ślina) i w preparatach tkankowych.⁴⁸

Od kilku dekad trwają intensywne poszukiwania wiarygodnych i precyzyjnych markerów do diagnozowania i oceny ryzyka uszkodzenia mięśnia sercowego w przebiegu ChNS.

Obecnie najczęściej w kardiologii wykorzystuje się grupę markerów biochemicznych, które są związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Obejmują one:

- troponiny sercowe I i T (cTnI i cTnT),
- izoenzym sercowy kinazy kreatynowej (creatine kinase myocardial band, CK-MB),
- peptydy natriuretyczne (natriuretic peptide, NP) zwłaszcza typu B (B-type natriuretic peptide, BNP) i N-końcowy fragment pro-peptydu natriuretycznego typu B (N-terminal pro-BNP, NT-proBNP),
- D-dimer,

- OB (odczyn Biernackiego),
- białko C-reaktywne (C-reactive protein, CRP).⁴⁹

Szczególnie istotne są troponiny sercowe cTnI i cTnT – biomarkery kluczowe w diagnostyce ostrego zawału serca i stratyfikacji ryzyka w ostrym zespole wieńcowym.⁵⁰ Troponina jest białkiem strukturalnym, które pełni rolę regulatora skurczu mięśni prążkowanych.²⁴ Sercowe izoformy troponin (cTnI, cTnT) są znacząco odmienne od tych zawartych w mięśniach szkieletowych. W trakcie zachodzącego procesu martwicy miokardium dochodzi do dużej dynamiki wzrostu stężenia cTnI oraz cTnT. Wysoka czułość analityczna testów do oznaczania troponin we krwi obwodowej zadecydowała o ich kluczowej roli w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych.^{24, 53}

Kinaza kreatynowa (creatine kinase, CK) jest enzymem katalizującym fosforylację kreatyny. CK-MB, czyli izoenzym składający się z podjednostki mięśniowej (M) i mózgowej (B) jest uważany za izoenzym o względnej swoistości wobec mięśnia sercowego, stanowiący 15-20% całkowitej zawartości CK w sercu. Oznaczenie podwyższonej wartości CK-MB może świadczyć o świeżym zawale serca (wartość wzrasta 3-4h od zawału). Badanie stężenia we krwi CK-MB zaleca się zamiennie dla cTn w oznaczaniu martwicy mięśnia sercowego. Marker służy również do oceny ryzyka w OZW.^{17, 24}

Stężenie peptydów natriuretycznych, w szczególności BNP i NT-proBNP w osoczu może być wykorzystane jako wstępny test diagnostyczny, zwłaszcza w przypadku, gdy nie ma natychmiastowej możliwości wykonania badania echokardiograficznego. Podwyższone stężenie we krwi NP pomaga ustalić wstępną diagnozę, identyfikując pacjentów wymagających dalszych badań kardiologicznych. Zaleca się stosowanie NP w celu wykluczenia niewydolności serca.^{39, 61} NT-proBNP jest czułym wskaźnikiem napięcia ścian komory. Poziomy BNP i NT-proBNP są wykorzystywane jako biomarkery do diagnozowania niewydolności serca zarówno w stanach ostrych, jak i przewlekłych.³³

Stężenie d-dimeru we krwi jest biomarkerem zakrzepicy, ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej, ostrego rozwarstwienia aorty oraz choroby niedokrwiennej serca.^{49, 54}

Odczyn Biernackiego (OB). Pomimo krytycznej roli cytokin w stanach zapalnych, tempo sedimentacji erytrocytów nadal odgrywa ważną rolę w diagnostyce i obserwacji m.in. choroby wieńcowej ze względu na ocenę rozwoju miażdżycy.⁵⁵ Przyspieszone tempo sedimentacji erytrocytów może wskazywać na stan zapalny, ponieważ jest związane ze wzrostem poziomu białek ostrej fazy. Wzrost wartości OB obserwowany jest od 2. doby do 2-3 tygodni od wystąpienia zawału mięśnia sercowego.⁵⁶

CRP to białko ostrej fazy, którego stężenie we krwi jest podwyższone w stanach zapalnych, takich jak m.in. miażdżyca. Stężenie CRP prognozuje chorobowość sercowo-naczyniową⁵⁰, a wzrost stężenia hs-CRP (wysoko czuły CRP, high sensitivity CRP), przy użyciu którego możliwe jest oznaczanie CRP na poziomie 0,5-10 mg/l, jest bezpośrednio skorelowany z ryzykiem sercowo-naczyniowym.⁵¹ Ze względu na stężenie CRP pacjentów podzielono na trzy grupy ryzyka sercowo-naczyniowego:

- niskie ryzyko: hs-CRP <1,0 mg/l,
- przeciętne (umiarkowane) ryzyko: hs-CRP 1,0-3,0 mg/l,
- wysokie ryzyko: hs-CRP >3,0 mg/l.⁵¹

1.9. Adropina

Adropina jest niedawno odkrytym hormonem peptydowym podlegającym ekspresji głównie w wątrobie, mózgu, naczyniach wieńcowych, śródbłonku oraz we wszystkich warstwach serca.⁵⁷ Peptyd ten został po raz pierwszy wyizolowany z tkanek wątroby i mózgu w 2008 r. przez Kumara i wsp. podczas badania myszy z otyłością i insulinopornością.⁵⁷

Nazwa jest pochodną dwóch łacińskich sformułowań: „*aduro*”, co oznacza „zapłonąć” oraz „*pinquis*”, czyli tłuszcz lub olej.⁵⁷

Adropina zbudowana jest z 76 aminokwasów (44,999 kDa) i jest kodowana przez gen *ENHO* (Energy Homeostasis Associated Gene).⁵⁸ *ENHO* znajduje się na chromosomie 9p13.3 i uczestniczy w regulacji homeostazy glukozy oraz metabolizmie lipidów.⁵⁷

Sekwencja aminokwasów adropiny u człowieka jest identyczna jak w przypadku innych badanych gatunków, np. u myszy i szczurów.⁵⁹

Okres półtrwania adropiny nie został jeszcze w pełni zbadany, ale na podstawie dotychczasowych obserwacji uważa się, że jest dosyć krótki i wynosi nie więcej niż kilka minut.⁵⁹

Zgodnie z obecną wiedzą adropina uczestniczy w regulacji metabolizmu lipidów, utrzymaniu homeostazy energetycznej, kontroli poziomu glukozy i odpowiedzi insulinowej, przez co może mieć wpływ na procesy regulujące masę ciała. Ma wpływ na funkcjonowanie śródbłónka, przez co ściśle wiąże się z rozwojem i progresją zmian miażdżycowych.^{57, 60}

1.9.1. Potencjał diagnostyczny adropiny

Kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy naczyniowej pełni warstwa śródbłónka naczyniowego. Obniżone stężenie adropiny we krwi prowadzi do upośledzenia i dysfunkcji śródbłónka, co jest bezpośrednią przyczyną wczesnych zmian miażdżycowych i w konsekwencji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Przypuszcza się, że adropina może mieć ochronny wpływ na funkcjonowanie śródbłónka.⁶⁴

Na podstawie ostatnich badań u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz pacjentów nieobciążonych cukrzycą zaobserwowano związek niskiego stężenia adropiny we krwi z występowaniem zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych w obu analizowanych grupach pacjentów.⁶⁷ Niskie stężenie adropiny w surowicy było powiązane w sposób niezależny z nasileniem zmian miażdżycowych naczyń wieńcowych w obrazie angiograficznym. Stężenie adropiny w surowicy było istotnie niższe u pacjentów z cukrzycą typu 2 niż u pacjentów bez cukrzycy i było ujemnie związane z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych.⁶⁷ Na tej podstawie stwierdzono, że adropina może pełnić istotną rolę w patofizjologii chorób sercowo-naczyniowych i w związku z tym może być użytecznym biomarkerem w ocenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Istnieje kilka hipotez dotyczących wpływu adropiny na homeostazę naczyniową. Jedną z nich jest związana z tlenkiem azotu (NO). Związek ten ma działanie silnie rozszerzające naczynia. W śródbłónku wytwarzana jest syntaza tlenu azotu w endotelialnej izoformie (endothelial nitric oxide synthase, eNOS), która jest odpowiedzialna za homeostazę śródbłónka. Dodatkowo NO hamuje przyleganie monocytów i leukocytów do ścian śródbłónka, agregację płytek krwi, oksydację LDL oraz proliferację komórek mięśni gładkich. Niski poziom uwalniania NO jest związany

z dysfunkcją śródbłonka. Adropina najprawdopodobniej powoduje zwiększenie ekspresji syntazy eNOS odpowiedzialnej za produkcję naczyniowego NO w obrębie śródbłonka. Niedobór adropiny jest zatem związany z obniżeniem biodostępności NO w śródbłonku, co powoduje zaburzenie jego funkcjonowania i przyczynia się do choroby wieńcowej.⁶⁴ Ochronną rolę adropiny przypisuje się zatem jej działaniu stymulującemu wzrost aktywności śródbłonkowej syntazy NO.⁶⁴

Ponieważ NO jest endogennym środkiem rozszerzającym naczynia krwionośne, istnieją przypuszczenia, że adropina może również odgrywać istotną rolę w obniżeniu ciśnienia krwi. Chen i wsp. wysunęli hipotezę, że adropina może ulegać ekspresji w wielu rodzajach komórek mózgowych. Według powyższej hipotezy nie wyklucza się, że adropina ma wpływ na równowagę ośrodkowego autonomicznego układu nerwowego, przez co pośrednio może oddziaływać na regulację ciśnienia krwi. Badacze założyli, że mechanizm leżący u podstaw regulacji ciśnienia krwi może być dość rozbudowany i obejmować zmniejszenie nadmiernej masy ciała, redukcję insulinooporności, usprawnienie funkcjonowania śródbłonka oraz modulowanie aktywności układu nerwowego, jednak bardziej precyzyjne informacje dotyczące procesów fizjologicznych odpowiadających za regulację ciśnienia tętniczego wymagają dalszych badań.⁸⁷

W analizie danych zebranych podczas badania na grupie pacjentów z rozpoznanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu do zdrowych uczestników, zaobserwowano znacząco niższe stężenie adropiny u pacjentów z nadciśnieniem w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki badania wykazały, że stężenie adropiny w surowicy wskazuje ujemną korelację z ciśnieniem tętniczym.⁸⁸

W badaniu zależności między stężeniem adropiny w surowicy a subkliniczną miażdżycą (subclinical atherosclerosis, SA) zaobserwowano istotnie wyższe wartości ciśnienia tętniczego oraz niższe stężenie adropiny w surowicy w grupie pacjentów z hiperlipidemią.⁸⁴

W badaniu Yosaez opublikowanym w 2016 r. porównano stężenie adropiny we krwi u pacjentów z niewydolnością serca, ostrym zawałem mięśnia sercowego z powodu miażdżycy naczyń wieńcowych oraz sercowym syndromem X (CSX). Zaobserwowano znacznie niższe stężenia adropiny w surowicy krwi u pacjentów z chorobami serca w porównaniu do osób zdrowych. W większości przypadków niskie stężenie adropiny we krwi wskazywane było jako niezależny czynnik predysponujący do wystąpienia niewydolności sercowo-naczyniowej. Również w badaniach

angiograficznych zaobserwowano odwrotnie proporcjonalną zależność stężenia adropiny we krwi do zmian miażdżycowych w obrębie naczyń wieńcowych.⁶⁵

Niedawno przeprowadzone badania wykazały także, że podwyższone stężenie adropiny w osoczu u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową były dodatnio skorelowane z ciężkością choroby, zgodnie z klasyfikacją New York Heart Association (NYHA).⁶⁶

Stwierdzono ujemną korelację między stężeniem adropiny we krwi i CRP.⁶⁷ Adropina jako potencjalne białko przeciwzapalne odgrywa ważną rolę w zapobieganiu miażdżycy.⁶⁷

Istotna dodatnia korelacja między adropiną, cTnT i NT-proBNP wskazuje na istnienie złożonego związku między stężeniem adropiny we krwi a stanem mięśnia sercowego u pacjentów z niewydolnością serca. Odkrycia te sugerują, że adropina może brać udział w patogenezie niewydolności serca, ale wymagane są dalsze szczegółowe analizy i badania nad mechanizmem patogennym.⁶⁸

Uważa się, że adropina może pełnić znaczącą rolę w utrzymaniu homeostazy metabolicznej organizmu, kontroli metabolizmu kwasów tłuszczowych i przeciwdziałaniu insulinooporności, dyslipidemii i upośledzonej tolerancji glukozy.⁶⁹ Na podstawie wyników dotychczas przeprowadzonych badań można stwierdzić, że istotne zmiany w stężeniu adropiny towarzyszyły chorobom wchodzącym w skład zespołu metabolicznego: otyłości, cukrzycy typu 2 czy chorobom układu sercowo-naczyniowego.⁶² Stwierdzono, że niskie stężenie adropiny we krwi było niezależnie powiązane z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w obrazie angiograficznym. Stężenie adropiny w surowicy było istotnie niższe u pacjentów z cukrzycą typu 2 niż u pacjentów bez cukrzycy i było ujemnie skorelowane z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych.⁶⁷ W badaniu przeprowadzonym w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 potwierdzono powyższe wyniki. Celem omawianych badań była ocena zależności między stężeniem adropiny a parametrami metabolicznymi. Na podstawie zebranych danych wnioskowano, że stężenie adropiny było znacznie niższe w grupie pacjentów z nadwagą i otyłością w porównaniu z uczestnikami badania z prawidłową masą ciała, zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i u osób z grupy kontrolnej. Stężenie adropiny w surowicy było ujemnie skorelowane ze wskaźnikiem masy ciała.⁶³

Mechanizm działania adropiny nie jest jeszcze w pełni wyjaśniony. Przeprowadzając badania na zwierzętach wykazano, że myszy karmione dietą wysokotłuszczową i ubogowęglowodanową wykazywały zwiększoną ekspresję genu

ENHO i wyższe stężenia adropiny we krwi, podczas gdy dieta niskotłuszczowa i bogata w węglowodany zmniejszała ekspresję genu *ENHO* i stężenie adropiny we krwi. Poza tym, u myszy z wyłączną ekspresją genu adropiny wykazano wzrost o 50% zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie, dyslipidemię i insulinooporność.⁶⁹

Uważa się, że określanie stężenia adropiny w surowicy może być przydatnym biomarkerem do oceny ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych we wczesnej diagnostyce oraz stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.^{68, 79}

1.9.2. Potencjał terapeutyczny adropiny

Podczas pierwszych badań nad adropiną zaobserwowano jej wpływ na homeostazę energetyczną. W odpowiedzi na dostarczone w diecie makroskładniki (przede wszystkim lipidy i węglowodany) następuje zwiększona ekspresja genu *ENHO* w wątrobie, co wskazuje na związek ze zmianą statusu energetycznego i występowaniem otyłości. Ekspresja genu *ENHO* została także odnotowana w obszarach mózgu odpowiedzialnych za regulację procesów metabolicznych.^{57, 62} Wpływ adropiny na homeostazę energetyczną został potwierdzony poprzez leczenie w postaci podania dootrzewnowo syntetycznego peptydu.⁵⁷ Terapia syntetycznym peptydem poprawiała homeostazę glukozy, obniżyła insulinooporność i stłuszczenie wątroby obserwowane w mysich modelach otyłości.^{57, 62}

Adropina podana parenteralnie zmniejszała pobór pokarmów i powodowała spadek masy ciała u myszy z genetycznie uwarunkowaną otyłością.⁵⁷ W innym badaniu na modelach zwierzęcych z indukowaną otyłością i insulinoopornością wykazano, że parenteralne podawanie adropiny zwiększało wykorzystanie glukozy jako źródła energii kosztem tłuszczów, poprawiając tolerancję glukozy oraz zmniejszając insulinooporność.⁶² Adropina miała wpływ na homeostazę glukozy i metabolizm lipidów niezależnie od spadku masy ciała. Zauważone właściwości mogą mieć znaczenie w adaptacji metabolicznej podczas głodówki, jak również podczas stosowania diety o wysokiej zawartości kwasów tłuszczowych. Otwiera to nowe możliwości rozwoju alternatywnych terapii w celu uzyskania poprawy homeostazy glukozy.⁵⁷

Insulinooporność i funkcja naczyń są ze sobą ściśle powiązane. Dlatego można podejrzewać, że adropina może również wywierać bezpośredni wpływ na funkcję

komórek śródbłónka. W hodowli komórkowej, komórki śródbłónka poddane działaniu adropiny wykazywały większą proliferację i migrację.⁶⁴

Odkryto również oddziaływanie adropiny na inne struktury. W opracowaniu dotyczącym pacjentów z rakiem nadnerczy badano wpływ egzogennej adropiny na komórki raka nadnerczy (Human Adrenal Carcinoma, HAC15). Zaobserwowano, że podanie adropiny hamowało wydzielanie aldosteronu i kortyzolu przez komórki HAC15.¹¹² Na podstawie badania wyciągnięto wniosek, że adropina wywiera hamujący wpływ na steroidogenezę komórek HAC15 poprzez wiązanie do receptora *GPR19* (Human Probable G-protein coupled receptor 19).¹¹²

1.9.3. Podsumowanie

Wzrastająca liczba dowodów wskazuje na to, że adropina może pełnić istotną rolę w utrzymaniu homeostazy metabolicznej organizmu, kontroli metabolizmu kwasów tłuszczowych i modyfikacji insulinooporności oraz leczeniu zaburzeń gospodarki lipidowej. Sugerowany jest jej udział w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Większość dotychczasowych badań przeprowadzono na modelach eksperymentalnych. Wyniki nielicznych badań przeprowadzonych u ludzi nad rolą adropiny w regulowaniu funkcji układu sercowo-naczyniowego są niejednoznaczne. Określenie znaczenia adropiny w patogenezie miażdżycy oraz weryfikacja możliwości wykorzystania adropiny jako biomarkera zmian miażdżycowych u osób z chorobą niedokrwienną serca może otworzyć nowe możliwości diagnostyczne. Potrzebne są również dalsze badania nad możliwością wykorzystania syntetycznej adropiny w zapobieganiu oraz terapii farmakologicznej miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca.

2. CEL PRACY

1. Ocena stężenia adropiny we krwi pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w zależności od jej stopnia zaawansowania w porównaniu do osób zdrowych.
2. Ocena wpływu chorób współistniejących, w tym otyłości, nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii i hiperglikemii na stężenie we krwi adropiny u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.
3. Analiza zależności pomiędzy stężeniem adropiny we krwi a wybranymi parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym oraz parametrami gospodarki lipidowej i węglowodanowej u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.
4. Ocena zależności pomiędzy stężeniem adropiny a ryzykiem hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w czasie rocznej obserwacji u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Nowatorskość pracy wynika z faktu, że jest to pierwsza praca, oceniająca stężenie adropiny w populacji osób z chorobą niedokrwienną serca potwierdzoną w koronarografii, którzy przeżyli zawał serca. Identyfikacja zależności stężenia adropiny od stanu zaawansowania choroby niedokrwiennej serca oraz czynników mogących mieć związek ze stężeniem adropiny we krwi może mieć znaczenie zarówno poznawcze, jak i praktyczne. W przyszłości może stanowić pomocny wskaźnik w praktyce klinicznej do prognozowania ryzyka sercowo-naczyniowego, oceny aktualnego stanu pacjenta oraz planowaniu i prowadzeniu kompleksowej opieki medycznej pacjentów obciążonych chorobą niedokrwienną serca.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Populacja badana

Do badania zakwalifikowano 119 osób obu płci. Uczestników przydzielono do dwóch grup: grupy badanej, do której włączono osoby z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca oraz do grupy kontrolnej, do której włączono zdrowych ochotników.

Badanie rozpoczęto w lutym 2019 roku i zakończono w czerwcu 2021 roku.

Uczestnicy zostali poinformowani o celu oraz metodach przeprowadzenia badania i wyrazili pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu. Udział uczestników w badaniu był dobrowolny.

Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu na przeprowadzenie badań określonych w pracy (uchwała nr 85/19 z dnia 10 stycznia 2019).

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

Ustalono następujące kryteria włączenia do badania:

Kryteria włączenia:

1. Pisemna świadoma zgoda uczestnika badania.
2. Choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii i wystąpienie zawału serca (grupa badana).
3. Wiek w chwili włączenia od 40 do 70 roku życia.
4. Stabilna farmakoterapia co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania.

Kryteria wykluczenia:

1. Przewlekła choroba nerek z klirensiem kreatyniny $< 60\text{mL/min/1,73m}^2$.
2. Klinicznie istotne zaburzenie funkcji wątroby (wartości transaminaz 3 - krotnie przekraczające zakresy norm).
3. Ostry lub przewlekły, klinicznie istotny proces zapalny (choroby tkanki łącznej i stawów, procesy zapalne dróg oddechowych, procesy zapalne układu moczowo-płciowego, proces zapalny w obrębie głowy i szyi).
4. Ostra infekcja w ciągu miesiąca poprzedzającego włączenie do badania.

5. Czynna choroba nowotworowa.
6. Nadużywanie alkoholu, uzależnienie od narkotyków.
7. Cięża lub laktacja.
8. Inne uwarunkowania, które mogą stanowić jakiekolwiek ryzyko dla uczestnika badania podczas prowadzonej obserwacji lub w opinii badacza ograniczyć wiarygodność uzyskanych wyników.

Do grupy badanej włączono pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą niedokrwienną serca, którzy byli leczeni z powodu zawału mięśnia sercowego. Chorzy byli stabilni pod względem hemodynamicznym. Zastosowano u nich leczenie obejmujące podwójną terapię przeciwpłytkową oraz inhibitor reduktazy HMG-CoA w dawkach stabilnych przez okres minimum 12 tygodni przed rozpoczęciem udziału w badaniu. Duża część pacjentów zakwalifikowanych do badania przyjmowała beta bloker i inhibitor konwertazy angiotensyny I, co było uzależnione od parametrów ciśnienia tętniczego oraz częstotliwości rytmu serca. Do grupy badanej kwalifikowano uczestników wydolnych oddechowco, bez obciążeń przewlekłymi chorobami dróg oddechowych. Pacjenci w grupie badanej byli porównywalni pod względem parametrów wydolności serca.

Do grupy kontrolnej włączono 39 zdrowych osób (ochotników) o zbliżonej strukturze wieku oraz strukturze płci do grupy badanej.

3.3. Procedura badawcza

Uczestników włączonych do badania podzielono na dwie grupy: grupę badaną, do której włączono osoby z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, oraz grupę kontrolną, do której włączono zdrowych ochotników. Od uczestników pobrano i przeanalizowano dokumentację medyczną. Rozpoznanie choroby niedokrwiennej serca ustalono na podstawie udostępnionej przez pacjenta dokumentacji medycznej - występowaniu choroby niedokrwiennej serca potwierdzonej w koronarografii i wystąpieniu zawału serca. Wykonano badania podmiotowe i przedmiotowe obejmujące badanie antropometryczne. Wykonano pomiary ciśnienia tętniczego spoczynkowego oraz tętna spoczynkowego. Następnie od każdego z probantów pobrano 10 ml krwi żyłnej na czczo, w celu dokonania analizy biochemicznej wybranych

parametrów. Pacjenci włączeni do grupy badanej – z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca - zostali poddani rocznej obserwacji celem rejestracji występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (follow-up).

Badaniem objęto dwie grupy uczestników: 80 osób zostało przydzielonych do grupy badanej, a 39 do grupy kontrolnej.

Na podstawie wywiadu lekarskiego oraz dokumentacji medycznej, w tym na podstawie dostępnego wyniku badania koronarograficznego, ustalono stopień zaawansowania choroby niedokrwiennej serca u pacjentów z grupy badanej. Pod uwagę wzięto liczbę chorobowo zmienionych naczyń wieńcowych (podgrupa z chorobą jednego naczynia, dwóch naczyń oraz trzech naczyń) oraz typ przebytego zawału serca (zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI/zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, non - ST - segment elevation myocardial infarction, NSTEMI).

Uczestnicy w obu grupach zostali poddani podmiotowej i przedmiotowej ocenie lekarskiej, pomiarom antropometrycznym. Od każdej z osób pobrano próbkę krwi żyłnej na czczo.

3.4. Badania podmiotowe i przedmiotowe

Probanci zostali poddani badaniu lekarskiemu podmiotowemu i przedmiotowemu zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami. U wszystkich uczestników badania przeprowadzono wywiad lekarski, który dotyczył aktualnych i przebytych chorób układu sercowo - naczyniowego, chorób towarzyszących, planowanych i nieplanowych hospitalizacji, wywiadu rodzinnego, warunków socjalnych, używek, pobieranych leków, suplementów diety oraz stylu życia. Przeanalizowano również dostępną dokumentację medyczną pacjentów przede wszystkim w zakresie choroby niedokrwiennej serca, przebytego zawału serca oraz chorób współistniejących (grupa badana).

Badanie przedmiotowe obejmowało pomiary antropometryczne oraz pomiary ciśnienia tętniczego spoczynkowego.

3.4.1. Pomiar ciśnienia tętniczego

Pomiary ciśnienia tętniczego krwi (BP, blood pressure) wykonano zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH).⁷⁰ Pomiary BP zostały przeprowadzone metodą oscylometryczną za pomocą sfigmomanometru automatycznego Omron 705IT (*Omron Corporation™, Kyoto, Japan*). Urządzenie było certyfikowane i posiadało aktualne świadectwo walidacji.

Pomiarów dokonano w warunkach spoczynkowych, po co najmniej pięciominutowym odpoczynku badanego w pozycji siedzącej. Badani przebywali w cichym otoczeniu bez narażenia na bodźce zewnętrzne, które mogłyby zaburzyć wartości pomiarów. Wielkość mankietu każdorazowo była dobierana odpowiednio do obwodu ramienia badanego i zakładano go tak, aby jego dolna krawędź znajdowała się powyżej dołu łokciowego. Ciśnienie tętnicze zmierzono najpierw na prawym, później na lewym ramieniu, a następnie zmierzono je trzykrotnie w odstępach 2-minutowych na ramieniu, na którym zarejestrowano wcześniej wyższe wartości. Aby zapobiec napięciom mięśniowym i wzrostowi ciśnienia związanemu z wysiłkiem izometrycznym, zachowano pozycję siedzącą badanego ze wsparciem pleców, a łokieć kończyny, na której dokonano pomiaru pozostawał podparty. Mankiet na ramieniu znajdował się na wysokości serca. Zapisywano wartość średnią dwóch ostatnich pomiarów. Wartości ciśnienia zostały wyrażone w jednostce wysokości słupa rtęci (mmHg). Częstość akcji serca badano metodą osłuchową przy użyciu stetoskopu. Pomiary wykonano w tych samych warunkach, a wartości zostały zapisane w ilości uderzeń serca na minutę (beats per minute, BPM). Pomiaru BP dokonano rano, na czczo, a badanego poinformowano, aby w dniu badania nie spożywał kofeiny, nie używał wyrobów nikotynowych oraz unikał intensywnych wysiłków fizycznych.⁷⁰

3.4.2. Pomiary antropometryczne

Podczas badania oceniono poniższe parametry antropometryczne:

- masę ciała
- wzrost (wysokość ciała)

Pomiarów somatometrycznych dokonano według techniki Martina, Sallera.⁷¹ Pomiarów dokonano u badanych ubranych w bieliznę, bez obuwia, rano, na czczo, po nocnym odpoczynku.

Do pomiaru masy ciała użyto skalibrowanej i wytarowanej wagi lekarskiej ze wzrostomierzem o dokładności pomiaru masy do 0,1 kg (Radwag WPT 100/200 OW, Radwag Wagi Elektroniczne, Radom, Polska). Wzrost został zmierzony w postawie stojącej przy użyciu wagi ze wzrostomierzem o dokładności pomiaru wzrostu do 0,5 cm, w punktach Basis – Verte (B-V), czyli od podstawy w płaszczyźnie poziomej do najwyższego punktu na głowie przy ustawieniu jej w pozycji frankfurckiej. Podczas wykonywania pomiarów badani pozostawali nieruchomo w pozycji wyprostowanej.⁷²

Wyniki otrzymane powyższymi metodami stanowiły podstawę do obliczeń wskaźnika masy ciała.

3.4.3. Wskaźnik masy ciała

Standardowo wykorzystywanym wskaźnikiem służącym do oceny stanu odżywienia jest wskaźnik masy ciała (Body Mass Index, BMI). Za pomocą tego parametru obliczyć można względną masę ciała w stosunku do jego wysokości na podstawie poniższego wzoru:

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \text{masa ciała [kg]} / \text{kwadrat wzrostu [m}^2\text{]}$$

Do klasyfikacji stopnia odżywienia przyjęto poniższy podział według aktualnych zaleceń WHO⁷³:

- Niedożywienie: BMI < 18,5 kg/m²
- Prawidłowa masa ciała: BMI 18.5 – 24,9 kg/m²
- Nadwaga BMI: 25.0 – 29,9 kg/m²
- Otyłość I stopnia BMI: 30.0 – 34,9 kg/m²
- Otyłość II stopnia BMI: 35 – 39,9 kg/m²
- Otyłość III stopnia BMI ≥ 40 kg/m²

Wskaźnik BMI jest pomocnym narzędziem do określania ryzyka zdrowotnego związanego z nadmierną masą ciała.⁷⁴

3.5. Badania laboratoryjne

Od probantów pobrano próbkę 10 ml krwi żyłnej na czczo (12 godzin po ostatnim posiłku). Pobrane próbki krwi zostały bezpośrednio po pobraniu odwirowane. Następnie oddzielono surowicę od elementów morfotycznych krwi. Otrzymana w ten sposób surowica została zamrożona i była przechowywana w temperaturze -80°C do chwili wykonania oznaczeń laboratoryjnych. We krwi żyłnej zostały oznaczone następujące parametry:

- adropina,
- parametry gospodarki lipidowej:
 - cholesterol całkowity (total cholesterol, TChol),
 - LDL-cholesterol,
 - HDL-cholesterol,
 - trójglicerydy,
- parametry gospodarki węglowodanowej:
 - glukoza,

Oznaczenie stężenia adropiny w surowicy wykonano za pomocą testów immunoenzymatycznych (ELISA, enzym linked immunosorbent assay) w Centralnym Laboratorium Ortopedyczno – Rehabilitacyjnego Szpitala Klinicznego im. Wiktora Degi Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Do zbadania stężenia adropiny użyto zestawu odczynników Human Adropin (AD) ELISA Kit (Qayee - Bio, Shanghai, China).

Oznaczenia stężenia w surowicy cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów, glukozy, wykonano w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala im. Prof. S. T. Dąbrowskiego w Puszczykowie. Do oznaczenia stężenia w surowicy TChol, LDL, HDL, TG i glukozy zastosowano metodę standardową (Siemens, Newark, USA).

3.6. Badanie obserwacyjne

Pacjenci z grupy badanej zostali poddani rocznej obserwacji celem rejestracji występowania hospitalizacji z przyczyn sercowo - naczyniowych.

Z pacjentami kontaktowano się telefonicznie po roku od włączenia do badania. Został przeprowadzony szczegółowy wywiad z pacjentami, których pytano czy

w ostatnich 12 miesiącach ich stan zdrowia uległ poprawie, pozostał stabilny czy też nastąpiło pogorszenie. W analizie pod uwagę zostały wzięte hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych.

3.7. Analiza statystyczna wyników

Zebrane dane zostały poddane analizie statystycznej przy użyciu programu STATISTICA wersja 13.3 PL (StatSoft Inc, 2017). Wyniki w każdej z grup przedstawiono w postaci następujących wartości:

- średniej,
- mediany,
- kwartyłu dolnego (Q1),
- kwartyłu górnego (Q3),
- odchylenia standardowego.

Do analizy normalności rozkładu danych wykorzystano test Shapiro-Wilka.

Analizę porównawczą między grupami wykonano przy użyciu testu U Manna-Whitney'a dla danych wyników niezgodnych z rozkładem normalnym.

Dla wartości zgodnych z rozkładem normalnym porównania między grupami dokonano za pomocą parametrycznego testu t-Studenta dla zmiennych niezależnych.

Poziom istotności wyników został wyznaczony w przypadku osiągnięcia wartości $p < 0,05$.

W celu określenia zależności pomiędzy stężeniem adropiny a wybranymi parametrami antropometrycznymi i laboratoryjnymi zastosowano współczynnik korelacji rang Spearman'a.

W zależności od wartości R korelacje były uznawane jako:

- słabe ($R = 0,0 - 0,3$),
- umiarkowane ($R = 0,3 - 0,5$),
- silne ($R = 0,5 - 0,7$),
- bardzo silne ($R > 0,7$).⁷⁵

Do porównania wartości stężenia adropiny pomiędzy kilkoma podgrupami wykorzystano test jednoczynnikowej analizy wariancji dla rang Kruskala-Walisa, (ANOVA Kruskala-Wallisa). Test ten zastosowano do porównania różnic wartości

stężenia adropiny we krwi pacjentów z grupy badanej w zależności od stopnia zaawansowania choroby niedokrwiennej serca według ilości chorobowo zmienionych naczyń wieńcowych (choroba jednego, dwóch, trzech naczyń).

Porównania rozkładu płci pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną dokonano testem Chi kwadrat.

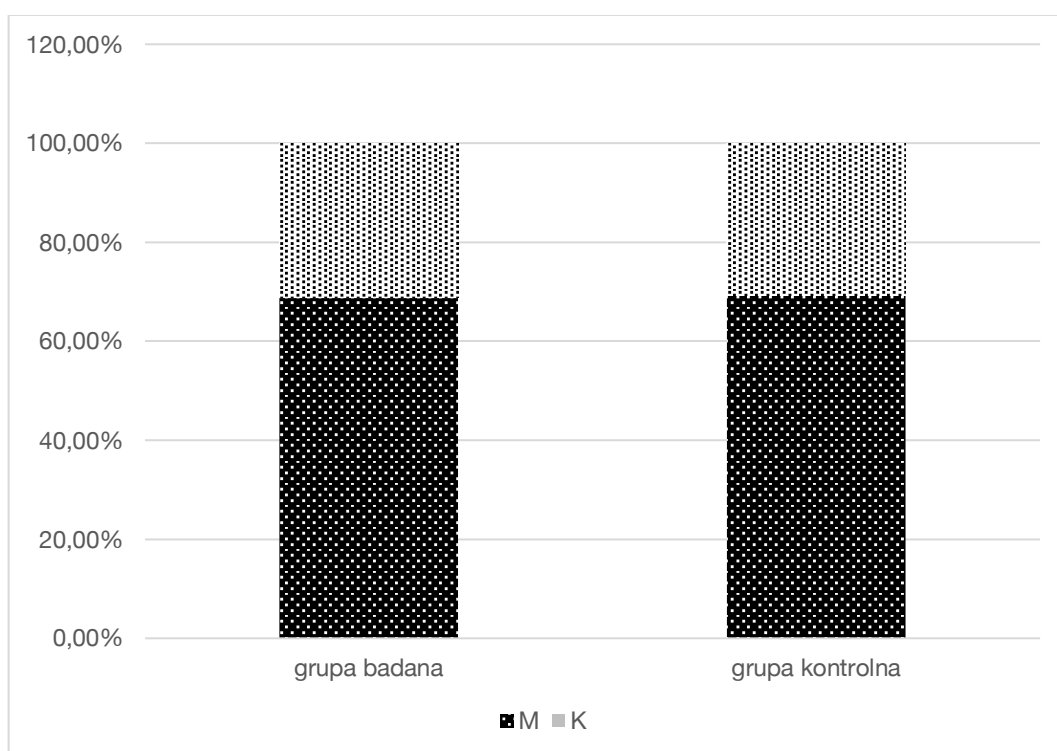
4. WYNIKI

4.1. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej

Do badania włączono 80 pacjentów z grupy badanej, w tym 55 stanowili mężczyźni (68,75%) i 25 kobiety (31,25%). Ponadto do badania włączono 39 osób zdrowych z grupy kontrolnej, w tym 27 mężczyzn (69,23%) i 12 kobiet (30,77%).

Analiza statystyczna nie wykazała różnic w rozkładzie płci pomiędzy grupą kontrolną a grupą badaną ($\chi^2 = 0,95$).

Udział procentowy populacji uczestników w obu grupach z podziałem na płeć przedstawia rycina 2.



M – mężczyźni; K – kobiety

Rycina 2. Udział procentowy populacji uczestników w obu grupach z podziałem na płeć

Średni wiek uczestników w grupie badanej wynosił $60,55 \pm 9,79$ lat. W grupie kontrolnej średnia wieku była bardzo zbliżona i wynosiła $60,62 \pm 7,69$ lat. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie wieku pomiędzy grupą badaną a kontrolną (wartość $p = 0,89$).

Analiza statystyczna wykazała istotną różnicę w wartości BMI między grupą badaną a kontrolną. W grupie badanej zaobserwowano wyższe wartości BMI w stosunku do grupy kontrolnej (wartość $p = 0,003$).

W grupie badanej zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe wartości ciśnienia tętniczego skurczowego w stosunku do grupy kontrolnej (wartość $p = 0,0002$). Nie stwierdzono jednak istotnych różnic statystycznych w wartościach ciśnienia tętniczego rozkurczowego między grupami.

Oceniono stężenia w surowicy, cholesterolu całkowitego, lipoproteiny o niskiej gęstości, lipoproteiny o wysokiej gęstości, trójglicerydów i glukozy w obu grupach uczestników badania. Istotne statystycznie różnice zostały zaobserwowane w oznaczonych parametrach gospodarki lipidowej i węglowodanowej: stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy było niższe w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (wartość $p = 0,03$). W grupie badanej stężenie glukozy w surowicy było istotnie wyższe w stosunku do grupy kontrolnej (wartość $p = 0,000003$).

Powyższe parametry porównywanych ze sobą grup - badanej oraz kontrolnej - zostały zaprezentowane w Tabeli 1.

Tabela 1 – Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej.

Zmienna	Grupa badana					Grupa kontrolna					<i>p</i>
	Średnia	Mediana	Q1	Q3	SD	Średnia	Mediana	Q1	Q3	SD	
Wiek [lata]	60,55	60	55	68	9,79	60,62	61	55	65	7,69	0,89 *
BMI [kg/m ²]	30,88	29,69	26,9	32,4	6,45	22,44	22,5	20,9	23,9	1,80	0,003*
SBP [mmHg]	140,35	141	125	155	19,37	128	128	123	133	6,86	0,0002#
DBP [mmHg]	82,59	80	73	93	12,23	81,21	82	79	83	4,46	0,49#
TChol [mmol/l]	4,37	4,19	3,4	5,27	1,27	4,85	5,15	4,23	5,43	0,79	0,03#
LDL [mmol/l]	2,52	2,33	1,61	3,07	1,18	2,91	3,03	2,34	3,52	0,76	0,06#
HDL [mmol/l]	1,23	1,17	1,0	1,39	0,37	1,24	1,23	0,99	1,5	0,29	0,89#
TG [mmol/l]	2,13	1,27	0,98	2,12	5,45	2,06	1,53	1,12	2,3	1,59	0,06*
Glukoza [mmol/l]	6,88	6,45	5,6	7,66	2,04	5,25	5,2	5,01	5,55	0,36	0,000003#

* test U Manna-Whitney'a

Test t-Studenta dla zmiennych niezależnych

BMI – wskaźnik masy ciała (Body Mass Index); SBP – ciśnienie skurczowe (systolic blood pressure);

DBP – ciśnienie rozkurczowe (diastolic blood pressure); TChol – cholesterol całkowity; LDL –

lipoproteiny niskiej gęstości; HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości; TG – trójglicerydy;

Q1 – kwartył dolny (pierwszy kwartył); Q3 – kwartył górny (trzeci kwartył); SD – odchylenie

standardowe; wartość *p* – poziom istotności statystycznej

4.2. Ocena stężenia adropiny w populacji badanej

Stężenie adropiny w surowicy było istotnie niższe w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.

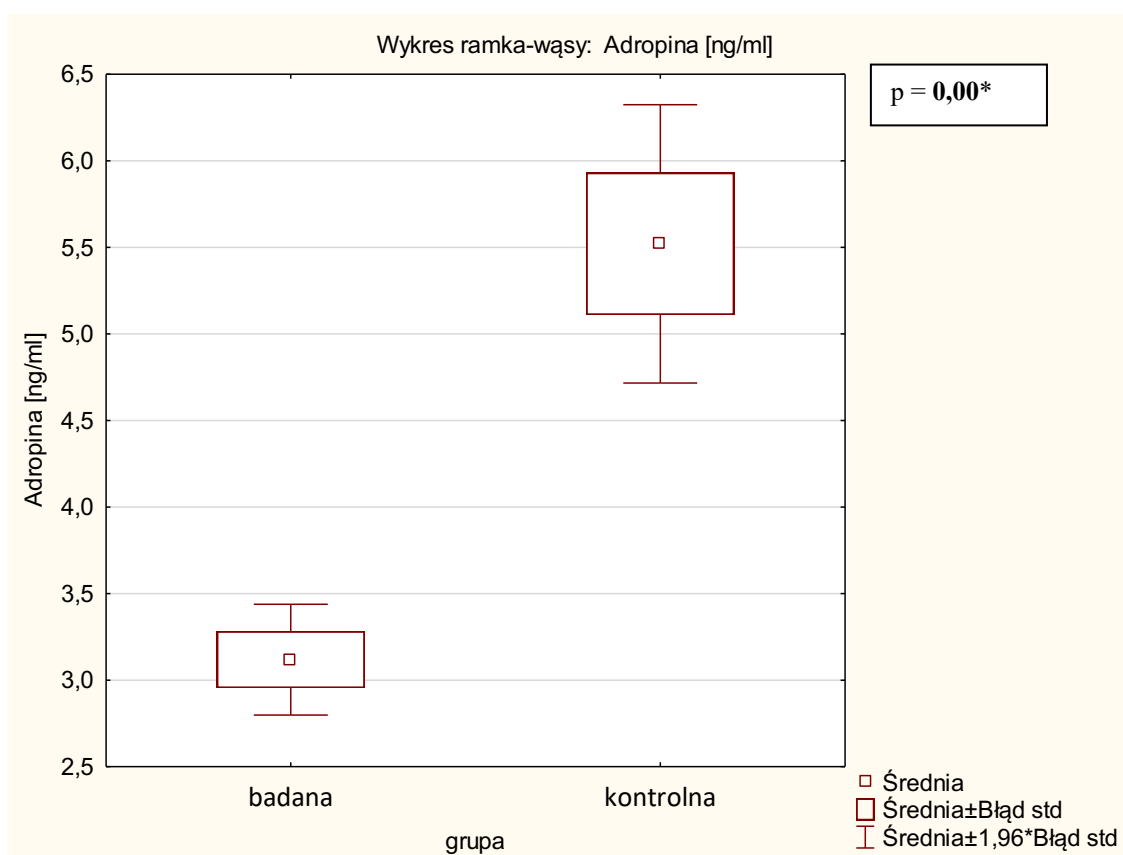
Stężenia adropiny w obu grupach przedstawiono w Tabeli 2 oraz na Rycinie 3.

Tabela 2 – Porównanie stężenia adropiny w surowicy pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną

Zmienna	Grupa badana					Grupa kontrolna					p
	Średnia	Mediana	Q1	Q3	SD	Średnia	Mediana	Q1	Q3	SD	
Adropina [ng/ml]	3,12	2,90	2,71	3,37	1,46	5,52	5,1	3,3	7,8	2,56	0,00*

* Test U Manna-Whitney'a

Q1 – kwartyl dolny (pierwszy kwartyl); Q3 – kwartyl górny (trzeci kwartyl); SD – odchylenie standardowe; wartość p – poziom istotności statystycznej



* Test U Manna-Whitney'a

Rycina 3 – Porównanie stężenia adropiny pomiędzy grupą badaną i kontrolną

4.3. Ocena stężenia adropiny we krwi pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w zależności od jej stopnia zaawansowania

Analizie poddano wartości stężenia adropiny we krwi pacjentów z grupy badanej w zależności od stopnia zaawansowania choroby niedokrwiennej serca.

Pod uwagę wzięto liczbę chorobowo zmienionych naczyń wieńcowych (choroba jednego, dwóch, trzech naczyń) oraz typ zawału serca (STEMI/NSTEMI).

Tabela 3 przedstawia stężenie adropiny w surowicy pacjentów z grupy badanej w zależności od ilości tętnic wieńcowych dotkniętych procesem miażdżycowym w koronarografii.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w stężeniu adropiny w surowicy u pacjentów z grupy badanej w zależności od zajęcia procesem miażdżycowym jednego, dwóch lub trzech tętnic wieńcowych.

Tabela 3 – Porównanie stężenia adropiny pomiędzy podgrupami pacjentów w zależności od liczby tętnic wieńcowych dotkniętych procesem miażdżycowym w koronarografii

Stężenie adropiny [ng/ml]	Choroba 1 naczynia [N = 38]	Choroba 2 naczyń [N = 23]	Choroba 3 naczyń [N = 19]
Średnia	3,32	2,98	2,88
Mediana	3,09	2,88	2,79
Q1	2,73	2,71	2,68
Q3	3,41	3,14	3,4
SD	2,06	0,44	0,51
<i>p</i>	0,34		

Zastosowano test ANOVA rang Kruskala-Wallisa

N – Liczebność; Q1 – kwartył dolny (pierwszy kwartył); Q3 – kwartył górny (trzeci kwartył); SD - odchylenie standardowe; wartość *p* – poziom istotności statystycznej

Dokonano także porównania stężenia adropiny w surowicy w grupie badanej między pacjentami z zawałem serca STEMI, NSTEMI. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic w stężeniu adropiny w surowicy między pacjentami po przebytym zawale serca STEMI i NSTEMI w grupie badanej.

Tabela 4 – Porównanie stężenia adropiny w surowicy w grupie badanej pomiędzy podgrupami pacjentów po przebytym zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) i bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI)

Typ zawału serca	STEMI [N = 36]	NSTEMI [N = 44]
	Stężenie adropiny [ng/ml]	Stężenie adropiny [ng/ml]
Średnia	3,36	2,92
Mediana	3,03	2,86
Q1	2,71	2,69
Q3	3,51	3,11
SD	2,11	0,44
<i>p</i>	0,15	

Zastosowano test U Manna-Whitney’a

STEMI – ST – segment elevation myocardial infarction, zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST; NSTEMI – non – ST – segment elevation myocardial infarction, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST; N – Liczebność; Q1 – kwartyl dolny (pierwszy kwartyl); Q3 – kwartyl górny (trzeci kwartyl); SD – odchylenie standardowe; wartość *p* – poziom istotności statystycznej

4.4. Ocena wpływu chorób współistniejących na stężenie we krwi adropiny u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca

Oceniono wpływ chorób współistniejących: nadciśnienia tętniczego, nadmiernej masy ciała, hiperglikemii i hipercholesterolemii na stężenie we krwi adropiny u pacjentów z grupy badanej z chorobą niedokrwienną serca. Pacjentów z grupy badanej podzielono na podgrupy według rozpoznania, przyjmując poniższe kryteria:

- nadciśnienie tętnicze: SBP ≥ 140 i/lub DBP ≥ 90 mmHg
- otyłość lub nadwaga: BMI ≥ 25 kg/m²
- hiperglikemia: glikemia w na czczo w surowicy $> 5,5$ mmol/l
- hipercholesterolemia: stężenie w surowicy LDL $> 2,5$ mmol/l

W grupie badanej nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w stężeniu w surowicy adropiny między pacjentami z nadwagą lub otyłością a pacjentami z prawidłową masą ciała. Stężenie adropiny w surowicy u pacjentów w grupie badanej w zależności od obecności nadmiernej lub prawidłowej masy ciała przedstawia Tabela 5.

Tabela 5 – Porównanie stężenia adropiny pomiędzy podgrupami pacjentów z nadmierną masą ciała i z prawidłową masą ciała

	Pacjenci z otyłością lub nadwagą [N = 69]	Pacjenci z prawidłową masą ciała [N = 11]
	Stężenie adropiny [ng/ml]	Stężenie adropiny [ng/ml]
Średnia	3,16	2,82
Mediana	2,91	2,8
Q1	2,71	2,65
Q3	3,37	3,37
SD	1,55	0,64
<i>p</i>	0,35*	

* Test U Manna-Whitney'a

N – Liczebność; Q1 – kwartył dolny (pierwszy kwartył); Q3 – kwartył górny (trzeci kwartył);
SD – odchylenie standardowe; wartość *p* – poziom istotności statystycznej

W grupie badanej nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w stężeniu w surowicy adropiny między pacjentami z nadciśnieniem tętniczym a pacjentami bez nadciśnienia tętniczego. Stężenie adropiny w surowicy u pacjentów w grupie badanej w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego lub braku obecności nadciśnienia tętniczego przedstawia Tabela 6.

Tabela 6 – Porównanie stężenia adropiny pomiędzy podgrupami pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia tętniczego

	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym [N = 63]	Pacjenci bez nadciśnienia tętniczego [N = 17]
	Stężenie adropiny w surowicy [ng/ml]	Stężenie adropiny w surowicy [ng/ml]
Średnia	3,12	3,12
Mediana	2,88	3,34
Q1	2,68	2,87
Q3	3,18	3,41
SD	1,62	0,54
<i>p</i>	0,10*	

* Test U Manna-Whitney'a

N – Liczebność; Q1 – kwartył dolny (pierwszy kwartył); Q3 – kwartył górny (trzeci kwartył);
SD – odchylenie standardowe; wartość *p* – poziom istotności statystycznej

W grupie badanej u pacjentów, u których występowała hiperglikemia zaobserwowano wyższe średnie stężenie adropiny w surowicy w porównaniu do pacjentów z prawidłowym stężeniem glukozy w surowicy (wartość $p = 0,0176$). W Tabeli 7 przedstawiono porównanie stężenia adropiny u pacjentów w grupie badanej między pacjentami z hiperglikemią a pacjentami bez hiperglikemii.

Tabela 7 – Porównanie stężenia adropiny pomiędzy podgrupami pacjentów z hiperglikemią i bez hiperglikemii

	Pacjenci z hiperglikemią [N = 62]	Pacjenci bez hiperglikemii [N = 18]
	Stężenie adropiny [ng/ml]	Stężenie adropiny [ng/ml]
Średnia	3,25	2,67
Mediana	2,96	2,8
Q1	2,73	2,5
Q3	3,41	3,05
SD	1,61	0,63
<i>p</i>	0,02*	

* Test U Manna-Whitney'a

N – Liczebność; Q1 – kwartył dolny (pierwszy kwartył); Q3 – kwartył górny (trzeci kwartył); SD – odchylenie standardowe; wartość p – poziom istotności statystycznej

W grupie badanej średnie stężenie we krwi adropiny były niższe u pacjentów bez hipercholesterolemii w porównaniu do podgrupy pacjentów z hipercholesterolemią. W grupie badanej stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie adropiny we krwi w podgrupie pacjentów z obecną hipercholesterolemią (wartość $p = 0,005$). Zostało to przedstawione w Tabeli 8.

Tabela 8 – Porównanie stężenia adropiny pomiędzy podgrupami pacjentów z hipercholesterolemią i bez hipercholesterolemii

	Pacjenci z hipercholesterolemią [N = 34]	Pacjenci bez hipercholesterolemii [N = 46]
	Stężenie adropiny w surowicy [ng/ml]	Stężenie adropiny w surowicy [ng/ml]
Średnia	3,48	2,84
Mediana	3,07	2,79
Q1	2,86	2,65
Q2	3,41	3,14
SD	2,10	0,56
<i>p</i>	0,005*	

* Test U Manna-Whitney’a

N – Liczebność; Q1 – kwartył dolny (pierwszy kwartył); Q3 – kwartył górny (trzeci kwartył);
SD – odchylenie standardowe; wartość *p* – poziom istotności statystycznej

4.5. Zależność między stężeniem adropiny w surowicy a wybranymi parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym oraz parametrami gospodarki lipidowej i węglowodanowej

W niniejszej pracy poszukiwano zależności pomiędzy stężeniem adropiny w surowicy a wybranymi parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym oraz parametrami gospodarki lipidowej i węglowodanowej.

W grupie badanej wykazano słabe dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem adropiny w surowicy a wartościami ciśnienia tętniczego – zarówno skurczowego ($R = 0,2$), jak i rozkurczowego ($R = 0,2$).

U pacjentów z grupy badanej stwierdzono także umiarkowane dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem adropiny w surowicy a stężeniem w surowicy cholesterolu całkowitego ($R = 0,44$), LDL ($R = 0,46$) i stężeniem glukozy ($R = 0,32$).

W grupie kontrolnej nie wykazano istotnej statystycznie korelacji między stężeniem w surowicy adropiny a stężeniem w surowicy TChol, LDL, HDL, TG i glukozy. Nie stwierdzono także korelacji między stężeniem adropiny w surowicy a wartością BMI i wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego.

W całej populacji badanej (grupa badana i grupa kontrolna łącznie) wykazano istotną statystycznie, umiarkowaną dodatnią korelację między stężeniem adropiny w surowicy a stężeniem w surowicy cholesterolu całkowitego ($R = 0,39$) oraz frakcją

LDL ($R = 0,39$). W całej populacji badanej wykazano także istotną statystycznie, umiarkowaną ujemną korelację między stężeniem adropiny w surowicy a wartością BMI ($R = 0,37$). Wyniki analizy korelacyjnej między stężeniem w surowicy adropiny a wartościami parametrów biochemicznych, antropometrycznych i ciśnieniem tętniczym przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9 – Wyniki analizy korelacyjnej między stężeniem w surowicy adropiny a wartościami parametrów biochemicznych, antropometrycznych i ciśnieniem tętniczym

współczynnik R	Grupa badana [N = 80]	Grupa kontrolna [N = 39]	Populacja łącznie [N = 119]
BMI [kg/m ²]	0,04	0,05	- 0,37
SBP [mmHg]	0,24	- 0,05	- 0,03
DBP [mmHg]	0,23	- 0,05	0,14
TChol [mmol/l]	0,44	0,26	0,39
LDL [mmol/l]	0,46	0,15	0,39
HDL [mmol/l]	0,02	- 0,09	- 0,03
TG [mmol/l]	0,11	0,05	0,17
Głukoza [mmol/l]	0,32	0,06	- 0,08

Zastosowano analizę korelacji rang Spearmana. Wyniki przedstawiono w tabeli jako wartości współczynnika R Spearmana [R]. Wartości współczynnika R istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

BMI – wskaźnik masy ciała (Body Mass Index); SBP – ciśnienie skurczowe (systolic blood pressure); DBP – ciśnienie rozkurczowe (diastolic blood pressure); TChol – cholesterol całkowity; LDL – lipoproteiny niskiej gęstości; HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości; TG – trójglicerydy; R – współczynnik korelacji rang Spearman’a

4.6. Ocena zależności pomiędzy stężeniem adropiny w surowicy a koniecznością hospitalizacji z przyczyn sercowo - naczyniowych w czasie rocznej obserwacji u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca

Analiza statystyczna wykazała brak różnicy w stężeniu adropiny w surowicy u pacjentów z grupy badanej między pacjentami hospitalizowanymi z przyczyn sercowo - naczyniowych w przeciągu rocznej obserwacji, a pacjentami, u których taka hospitalizacja nie miała miejsca. Wyniki przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10 – Porównanie stężenia adropiny pomiędzy podgrupami pacjentów hospitalizowanych z przyczyn sercowo-naczyniowych w przeciągu rocznej obserwacji, a pacjentami, których nie poddano takiej hospitalizacji

	Pacjenci niehospitalizowani z przyczyn sercowo - naczyniowych [N = 61]	Pacjenci hospitalizowani z przyczyn sercowo - naczyniowych [N = 19]
	Stężenie adropiny w surowicy [ng/ml]	Stężenie adropiny w surowicy [ng/ml]
Średnia	3,0	3,49
Mediana	2,91	2,9
Q1	2,71	2,68
Q3	3,4	3,36
SD	0,46	2,91
<i>p</i>	0,70*	

* Test U Manna-Whitney'a

N – Liczebność; Q1 – kwartył dolny (pierwszy kwartył); Q3 – kwartył górny (trzeci kwartył);

SD – odchylenie standardowe; wartość *p* – poziom istotności statystycznej

Nie wykazano także różnic w stężeniu adropiny pomiędzy pacjentami z grupy badanej wymagającymi i niewymagającymi hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w okresie rocznej obserwacji po uwzględnieniu podziału ze względu na płeć pacjentów (mężczyźni: *p* = 0,99, kobiety: *p* = 0,59).

5. DYSKUSJA

Markery biochemiczne stanowią integralną część procesu diagnozowania i leczenia pacjentów z chorobą niedokrwienną serca ze względu na istotne informacje, jakie dostarczają wartości ich stężenia we krwi. Trwają nieustanne poszukiwania nowych biomarkerów, które pozwoliłyby uzupełnić obecnie stosowane metody diagnostyczne i prognostyczne. Niedawno odkryte peptydy, takie jak adropina wydają się mieć duży potencjał w tym zakresie i w przyszłości mogą stanowić ważny element w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego i w planowaniu odpowiedniej interwencji terapeutycznej.

W niniejszej pracy poddano analizie stężenie adropiny we krwi pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w zależności od jej stopnia zaawansowania. Zgodnie z najlepszą wiedzą autora jest to pierwsza praca, oceniająca stężenie adropiny w populacji osób z chorobą niedokrwienną serca potwierdzoną w koronarografii, którzy przebyli zawał serca. Identyfikacja zależności stężenia adropiny od stanu zaawansowania choroby niedokrwiennej serca może mieć znaczenie poznawcze i praktyczne.

5.1. Ocena stężenia adropiny we krwi pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w zależności od jej stopnia zaawansowania

W niniejszej pracy poddano analizie wartości stężenia adropiny we krwi pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w zależności od stopnia jej zaawansowania. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych różnic w stężeniu adropiny w surowicy krwi pomiędzy badanymi podgrupami pacjentów w zależności od ilości tętnic wieńcowych dotkniętych procesem miażdżycowym w koronarografii. Nie wykazano także istotnych różnic w stężeniu w surowicy adropiny między podgrupami pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) oraz bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI).

Badanie Zhang i wsp. wykazało, że obniżone stężenie adropiny w surowicy może być czynnikiem ryzyka rozwoju ChNS. Wskazuje to na możliwą rolę adropiny

w rozwoju choroby niedokrwiennej serca.⁸² Podobne rezultaty uzyskano w badaniu Han i wsp., gdzie odnotowano istotnie statystycznie niższe stężenie adropiny w surowicy pacjentów z chorobą wieńcową w porównaniu ze stężeniem adropiny w grupie osób zdrowych.⁸³

Na podstawie wcześniej przytoczonych badań wykazano potencjalną zdolność protekcyjną adropiny w odniesieniu do śródbłonka poprzez wzrost ekspresji eNOS. Niskie stężenie adropiny w surowicy ma związek z dysfunkcją śródbłonka i zostało uznane za marker jego uszkodzenia.⁶⁴ Wu i wsp. przeprowadzili badanie w grupie 392 pacjentów z podejrzeniem choroby wieńcowej, u których wykonano koronarografię. Uczestników badania przydzielono do dwóch grup: z cukrzycą typu 2 oraz bez cukrzycy. Zaawansowanie miażdżycy naczyń wieńcowych oceniano w skali Gensini, Friesinger i SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery). Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono, że niskie stężenie adropiny we krwi było niezależnie powiązane z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w obrazie angiograficznym. Stężenie adropiny w surowicy było istotnie niższe u pacjentów z cukrzycą typu 2 niż u pacjentów bez cukrzycy i było ujemnie związane z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych. Niskie stężenie adropiny w surowicy może być zatem uznane jako czynnik predykcyjny miażdżycy tętnic wieńcowych zarówno u osób zdrowych, jak i chorych na cukrzycę typu 2.⁶⁷

Jian-Fang Cao i wsp. badający związek stężenia adropiny w surowicy z występowaniem subklinicznej miażdżycy tętnic wskazali, że u pacjentów z hiperlipidemią odnotowano znacznie niższe wartości stężenia adropiny w surowicy w porównaniu z pacjentami bez hiperlipidemii. Pacjenci z subkliniczną miażdżycą mieli znacząco niższe stężenie adropiny w surowicy w porównaniu z pacjentami bez SA. Ponadto wartości stężenia adropiny w surowicy były odwrotnie proporcjonalne do grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej (intima - media complex thickness, IMT) tętnicy szyjnej w kohorcie pacjentów z hiperlipidemią. Na podstawie uzyskanych wyników badań autorzy stwierdzili, że stężenie adropiny można uznać za niezależny czynnik predykcyjny SA.⁸⁴ Uważa się, że pogrubienie kompleksu błony środkowej i wewnętrznej zwiększa ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego. Wzrost grubości ściany wewnętrznej tętnicy szyjnej uznawane jest za wczesne stadium miażdżycy.⁸⁵

W badaniu Yu i wsp. przeprowadzonym na grupie 138 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, 114 pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną i 75 osób z grupy kontrolnej wykazano, że stężenie adropiny w surowicy pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego było znacząco niższe w porównaniu do stężenia adropiny w surowicy osób zdrowych i pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Na podstawie powyższych wyników wyciągnięto wniosek, że niskie stężenie adropiny może być czynnikiem predysponującym rozwoju miażdżycy. Może ona przez to odgrywać istotną rolę w rozwoju ChNS i występowaniu ostrego zawału mięśnia sercowego (Acute Myocardial Infarction, AMI).⁶³

W badaniu Lian i wsp. przeprowadzonym na grupie pacjentów z niewydolnością serca stężenie adropiny w osoczu było istotnie podwyższone w zależności od stopnia zaawansowania niewydolności serca. BNP i BMI miały niezależny wpływ na stężenie adropiny w osoczu. Wyniki te sugerują, że zwiększone uwalnianie adropiny może być zaangażowane w patogenezę niewydolności serca.⁶⁶

Sugeruje się także, że niskie stężenie adropiny może przyczyniać się do patogenezy choroby przeszczepu żyły odpiszczelowej. W ten sposób adropina wykazuje potencjał jako niezależny predyktor późnej niedrożności przeszczepu żyły odpiszczelowej.⁸⁶

5.2. Ocena stężenia adropiny we krwi w zależności od wartości BMI oraz występowania nadmiernej masy ciała

W niniejszym badaniu dokonano oceny wpływu chorób współistniejących, w tym nadmiernej masy ciała, hiperglikemii, hipercholesterolemii i nadciśnienia tętniczego na stężenie we krwi adropiny u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca.

W grupie badanej nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w stężeniu adropiny w surowicy między pacjentami z nadwagą lub otyłością a pacjentami bez nadwagi lub otyłości.

W niniejszym badaniu zarejestrowano istotną różnicę w wartości BMI między grupą badaną a kontrolną (BMI było znacząco wyższe w grupie badanej). Stanowi to pewne ograniczenie przeprowadzonego badania. W całej populacji biorącej udział w badaniu (grupa badana i grupa kontrolna łącznie) wykazano istotną statystycznie,

umiarkowaną ujemną korelację między stężeniem adropiny w surowicy a wartością BMI.

W dotychczas opublikowanych pracach wyniki dotyczące zależności między BMI, a stężeniem adropiny we krwi są niejednoznaczne. W badaniu autorstwa Butler'a i wsp. uczestnicy badania zostali pogrupowani według BMI na trzy kategorie: pacjenci o prawidłowej masie ciała ($BMI = 18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$), pacjenci z nadwagą ($BMI = 25\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$) oraz pacjenci z otyłością ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$). Zaobserwowano znaczącą ujemną korelację między BMI i stężeniem adropiny w surowicy na czczo. Występowały różnice w wartościach stężenia adropiny w surowicy w badanych podgrupach. Osoby z nadwagą miały znacząco niższe stężenie adropiny we krwi w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała. Uczestnicy z otyłością charakteryzowali się najniższym stężeniem adropiny w surowicy.⁷⁶

Podobnie ujemną korelację między BMI i stężeniem adropiny w surowicy zaobserwował zespół Celik i wsp. badający zależności stężenia adropiny od wystąpienia dławicy mikronaczyniowej. Rozpoznanie to określane wcześniej było jako sercowy zespół X (cardiac syndrome X, CSX). Wyniki badania pokazały, że pacjenci z CSX mają niższe stężenie adropiny w surowicy. Ponadto autorzy odkryli, że stężenia azotynów i azotanów w surowicy były również niższe u pacjentów z CSX, analogicznie jak w przypadku stężenia adropiny. Peptyd ten zwiększa uwalnianie NO poprzez aktywację eNOS, dlatego może bezpośrednio wpływać na śródbłonek i działać na niego ochronnie poprzez wzrost stężenia eNOS. Postawiono hipotezę, że niższe stężenie adropiny może odgrywać zasadniczą rolę w rozwoju CSX.⁷⁷

Również badanie Zang i wsp. przeprowadzone w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 potwierdza powyższe wyniki. Celem tego badania była ocena zależności między stężeniem adropiny w surowicy a parametrami metabolicznymi. Do badania włączono 116 pacjentów z cukrzycą typu 2 i 60 osób z grupy kontrolnej z prawidłowym metabolizmem glukozy. Dane uzyskane w badaniu sugerowały, że stężenie adropiny było znacznie niższe w grupie pacjentów z nadwagą i otyłością w porównaniu z uczestnikami badania z prawidłową masą ciała, zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i u osób z grupy kontrolnej. Stężenie adropiny w surowicy było ujemnie skorelowane ze wskaźnikiem masy ciała.⁶³

Yuan i wsp. w przeprowadzili badanie na grupie dzieci z nadwagą i otyłością. Wykazano w nim, że stężenie adropiny w surowicy u pacjentów z nadwagą i otyłością było znacznie niższe w porównaniu do pacjentów bez nadwagi i otyłości.⁷⁸

W badaniu Yu i wsp. przeprowadzonym na grupie pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną i grupą kontrolną obejmującą osoby zdrowe, stężenie adropiny w surowicy było ujemnie związane ze wskaźnikiem masy ciała u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego.⁶³

Poza tym stężenie adropiny we krwi wzrastało po operacji pomostowania żołądka metodą Roux-en-Y, osiągając wartości maksymalne po 3 miesiącach od zabiegu.⁷⁶

Pozostaje to w sprzeczności z wynikami badania obejmującego pacjentów z cukrzycą typu 2 Topuz i wsp., gdzie nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem adropiny w surowicy i wskaźnikiem masy ciała.⁸⁰

W badaniu obejmującym pacjentów z niewydolnością serca Lian i wsp. osiągnęli rezultat odwrotny, czyli pozytywną korelację między wartością BMI i stężeniem adropiny w surowicy.⁶⁶

Według doniesień Yosae S i wsp. z kolei osobom otyłym bez zdiagnozowanego zespołu metabolicznego towarzyszyło wyższe stężenie adropiny w porównaniu z otyłymi pacjentami z zespołem metabolicznym. Pacjenci, u których nie rozpoznano zespołu metabolicznego charakteryzowali się tak zwanym zjawiskiem „otyłości zdrowej metabolicznie” (Metabolic Healthy Obesity, MHO).⁸¹

5.3. Ocena stężenia adropiny we krwi w badanej populacji w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz występowania nadciśnienia tętniczego

W niniejszej pracy w grupie badanej zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe wartości ciśnienia tętniczego skurczowego w stosunku do grupy kontrolnej, choć należy stwierdzić, że osoby z ChNS mają zazwyczaj wyższe wartości SBP w porównaniu do osób zdrowych.¹⁰⁶ Nie stwierdzono jednak istotnych różnic statystycznych w wartościach ciśnienia tętniczego rozkurczowego między grupami. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w stężeniu w surowicy adropiny między pacjentami z grupy badanej, u których występowało nadciśnienie tętnicze a pacjentami bez nadciśnienia tętniczego. W grupie badanej wykazano za to słabe dodatnie korelacje

między stężeniem adropiny w surowicy a wartościami ciśnienia tętniczego – zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego. Zależności takich nie odnotowano oceniając grupę kontrolną oraz całą populację razem.

Według raportu Lovrena i wsp. z 2010 roku adropina miała potencjalną zdolność do ochrony śródbłonna poprzez wzrost ekspresji eNOS.⁶⁴ Ponieważ NO jest endogennym środkiem rozszerzającym naczynia krwionośne, co prowadzi do obniżenia BP, Chen i wsp. podejrzewali, że adropina może również odgrywać ważną rolę w obniżeniu ciśnienia krwi. Chen stwierdził, że adropina może ulegać ekspresji w różnych rodzajach komórek mózgowych. Według hipotezy zawartej w opracowaniu jego zespołu adropina prawdopodobnie reguluje równowagę ośrodkowego autonomicznego układu nerwowego, przez co pośrednio może wpływać na regulację ciśnienia krwi. Badacze założyli, że mechanizm leżący u podstaw regulacji ciśnienia krwi może obejmować zmniejszenie nadwagi lub otyłości, insulinooporności, poprawę funkcjonowania śródbłonna oraz modulowanie aktywności układu nerwowego, jednak szczegółowe fizjologiczne procesy odpowiedzialne za regulację ciśnienia tętniczego wymagają dalszych analiz.⁸⁷

Gu i wsp. przebadali grupę 123 uczestników, u których zdiagnozowano pierwotne nadciśnienie tętnicze, w porównaniu do 58 uczestników z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego. Badacze zaobserwowali, że stężenie adropiny u pacjentów z nadciśnieniem było znacząco niższe w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki ich pracy wykazały, że stężenie adropiny w surowicy ma ujemną korelację z ciśnieniem tętniczym i stężeniem endoteliny-1 (ET-1). Badanie sugeruje niezależny związek między stężeniem adropiny a dysfunkcją śródbłonna w nadciśnieniu tętniczym. Na tej podstawie stwierdzili, że adropina jest niezależnym czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego.⁸⁸ ET-1 jest silnym środkiem zwężającym naczynia, który zwiększa skurczowe ciśnienie tętnicze oraz potencjalnym markerem zaburzeń funkcji śródbłonna.⁸⁹ Bierze udział nie tylko w patogenezie nadciśnienia pierwotnego, ale także w progresji przewlekłej choroby nerek wtórnej do nadciśnienia.⁸⁸ Ochronną rolę adropiny przypisuje się jej działaniu stymulującemu wzrost ekspresji śródbłonkowej syntazy NO.⁶⁴ Adropina została wskazana jako niezależny predyktor nadciśnienia również w badaniu Aydin i wsp.⁹⁰

W badaniu zależności między stężeniem adropiny w surowicy a subkliniczną miażdżycą zaobserwowano istotnie wyższe wartości ciśnienia tętniczego oraz niższe

stężenie adropiny w surowicy w grupie pacjentów z hiperlipidemią.⁸⁴ Altincik i wsp. z kolei ocenili zależności pomiędzy stężeniem adropiny w surowicy a ciśnieniem tętniczym u dzieci otyłych. Wcześniej niewiele było wiadomo o wartościach stężenia adropiny i ich zależności od parametrów ciśnienia krwi w tej grupie wiekowej. Wyniki ich pracy nie wykazały jednak istotnego związku między wartościami ciśnienia tętniczego a stężeniem adropiny w surowicy u dzieci z otyłością.⁹¹

5.4. Ocena chorób współistniejących: hiperglikemii i hiperlipidemii i parametrów biochemicznych

W grupie badanej oraz w grupie kontrolnej dokonano oceny stężenia w surowicy adropiny, glukozy oraz parametrów gospodarki lipidowej: cholesterolu całkowitego, lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL), lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL), trójglicerydów (TG).

5.4.1. Ocena stężenia adropiny w surowicy krwi pacjentów z chorobą niedokrwienną serca

Dokonując rzetelnego przeglądu literatury, można stwierdzić, że do tej pory nie przeprowadzono obserwacji naukowych, oceniających stężenie adropiny w populacji osób z chorobą niedokrwienną serca potwierdzoną w koronarografii, po przebytym zawale mięśnia sercowego. W przeprowadzonym badaniu stężenie adropiny w surowicy było istotnie niższe w grupie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w porównaniu do grupy osób zdrowych o podobnym rozkładzie wieku, płci i BMI. Jest to zgodne z doniesieniami innych badaczy, którzy przeprowadzili analizy na grupach pacjentów z ChNS.^{82, 83} Han i wsp. również zaobserwowali niższe stężenie adropiny w surowicy pacjentów z ChNS, kiedy porównali wyniki z grupą osób zdrowych.⁸³ Zhang i wsp. dowodzili, że obniżone stężenie adropiny w surowicy może być potencjalnym czynnikiem ryzyka rozwoju ChNS.⁸²

Podsumowania najistotniejszych doniesień w zakresie oceny związków między stężeniem adropiny w surowicy a występowaniem choroby niedokrwiennej serca dokonano w metaanalizie przeprowadzonej przez zespół Zheng i wsp. Do metaanalizy włączono wyniki siedmiu badań obejmujących grupę 945 uczestników, w tym 525 pacjentów z chorobą wieńcową i 420 osób zdrowych przydzielonych do grup

kontrolnych. Poziom adropiny w surowicy pacjentów z chorobą wieńcową, ostrym zawałem serca, niestabilną dusznicą i stabilną dusznicą był istotnie niższy niż u osób zdrowych, co wskazuje, że zmniejszenie stężenia adropiny może odgrywać ważną rolę w rozwoju choroby niedokrwiennej serca.⁹²

Celik i wsp., którzy poddali ocenie pacjentów z dławicą mikronaczyniową (CSX) również odnotowali niższe stężenie adropiny we krwi pacjentów z CSX w porównaniu z grupą osób zdrowych.⁷⁷

W badaniu Jian-Fang Cao i wsp. badającym związek stężenia adropiny w surowicy z występowaniem subklinicznej miażdżycy tętnic wskazano, że u pacjentów z hiperlipidemią występuje znacznie niższe stężenia adropiny w surowicy w porównaniu z pacjentami kontrolnymi bez hiperlipidemii. Pacjenci z SA mieli znacząco niższe stężenie adropiny w surowicy w porównaniu z pacjentami bez SA. Na podstawie tych wyników autorzy dowodzili, że adropinę można uznać za niezależny czynnik predykcyjny SA.⁸⁴

5.4.2. Ocena stężenia adropiny we krwi pacjentów z chorobą niedokrwinną serca w zależności od parametrów gospodarki lipidowej i występowania dyslipidemii

W oznaczonych parametrach gospodarki lipidowej. zostały zaobserwowane istotne statystycznie różnice między grupą badaną a grupą kontrolną. Stężenie TChol w surowicy było niższe w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Obserwacja ta może wynikać z faktu, że pacjenci w grupie badanej, jako osoby z chorobą niedokrwinną serca o wyższym ryzyku sercowo-naczyniowym niż osoby z grupy kontrolnej, otrzymywali przez okres co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania leki hipolipemizujące - statyny. Zbadano także wpływ poziomu cholesterolu LDL we krwi na stężenie adropiny w surowicy w grupie badanej. Średnie stężenie adropiny w surowicy było niższe u pacjentów bez hipercholesterolemii w porównaniu do podgrupy pacjentów z hipercholesterolemią. Stwierdzono statystycznie istotnie wyższe stężenie adropiny w podgrupie pacjentów z obecną hipercholesterolemią w obrębie grupy badanej. U pacjentów z grupy badanej stwierdzono umiarkowane dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem adropiny w surowicy a stężeniem w surowicy TChol i LDL. W grupie kontrolnej nie wykazano istotnej statystycznie korelacji między stężeniem w surowicy adropiny a stężeniem w surowicy TChol, LDL, HDL, TG.

W całej populacji badanej (grupa badana i grupa kontrolna łącznie) wykazano istotną statystycznie, umiarkowaną dodatnią korelację między stężeniem adropiny w surowicy a stężeniem w surowicy cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL.

W dostępnej literaturze odnotowano odmienne wyniki.^{84, 93, 94} Wyniki dostępne w niniejszej pracy mogą mieć związek z kompleksowym leczeniem zmniejszającym ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w grupie badanej. Chorzy otrzymywali stabilne leczenie farmakologiczne od co najmniej 3 miesięcy, w tym statyny oraz podwójną terapię przeciwplatekową. Duża część chorych otrzymywała również leki stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego (inhibitor konwertazy angiotensyny i beta bloker). Zastosowane u uczestników z grupy badanej leczenie mogło w istotny sposób wpłynąć na zależności między gospodarką lipidową a stężeniem adropiny w surowicy.

Podczas oceny zależności między stężeniem adropiny w surowicy a subkliniczną miażdżycą u pacjentów z hiperlipidemią w badaniu Jing-Fang Cao i wsp. odnotowano istotnie wyższe stężenia TChol, LDL i trójglicerydów (TG) oraz niższe stężenie adropiny w surowicy w porównaniu z pacjentami kontrolnymi bez hiperlipidemii.⁸⁴ W badaniu Hosseini i wsp. przeprowadzonym na grupie 40 osób z cukrzycą typu 2 w porównaniu z populacją 40 osób zdrowych wykazano, że stężenie adropiny była również ujemnie skorelowana ze stężeniem we krwi LDL w całej badanej populacji.⁹³ Także Yildirim i wsp. zaobserwowali, że stężenie adropiny w surowicy było ujemnie skorelowane ze stężeniem w surowicy TChol, LDL i TG u pacjentek z zespołem policystycznych jajników.⁹⁴ Yuan i wsp. przeprowadzili badanie na grupie dzieci z nadwagą i otyłością. Donosili, że stężenie adropiny w surowicy było ujemnie skorelowane ze stężeniem trójglicerydów i dodatnio skorelowane ze stężeniem HDL.⁷⁸ W badaniu Yu i wsp. przeprowadzonym na grupie pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną i osób zdrowych z grupy kontrolnej stężenie adropiny w surowicy było ujemnie związane ze stężeniem trójglicerydów u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego.⁶³ W badaniu z wykorzystaniem różnych grup wiekowych zaobserwowano odwrotną zależność między stężeniami adropiny w osoczu a wskaźnikami aterogennej hipercholesterolemii u mężczyzn (stężenie adropiny w osoczu było odwrotnie skorelowane z LDL), podczas gdy podobnej zależności nie stwierdzono u kobiet. Na taki wynik prawdopodobnie może wpływać pośrednio tłumienie ekspresji genu *ENHO* (który uczestniczy w regulacji homeostazy glukozy oraz metabolizmie lipidów) przez cholesterol.⁹⁵ U osób dorosłych stężenie adropiny w surowicy było dodatnio skorelowane ze spożyciem tłuszczów

w diecie i ujemnie związane ze spożyciem węglowodanów.⁹⁵ Z kolei w grupie nastolatków objętych badaniem na Tajwanie przez Chang i wsp. nie stwierdzono różnic w profilu lipidowym w odniesieniu do stężenia adropiny w surowicy.⁹⁶

Badanie Buttler'a i wsp. wykazało wzrost stężenia adropiny w surowicy po spożyciu fruktozy, które było najbardziej widoczne wśród chorych z hipertriglicerydemią.⁵⁸ Butler i wsp. wykazali również, że stężenie adropiny było ujemnie skorelowane ze stężeniem TG u pacjentów z zespołem metabolicznym po operacji pomostowania żołądka.⁷⁶ Stwierdzono również, że adropina może odgrywać ważną rolę w powstawaniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD). Otyli nastolatki z NAFLD mieli obniżone stężenie adropiny w surowicy w porównaniu z otyłymi nastolatkami bez NAFLD oraz grupą kontrolną. Na tej podstawie stwierdzono, że obniżone stężenie adropiny było niezależnym czynnikiem ryzyka NAFLD w tej grupie wiekowej.⁹⁷ Badania przeprowadzone na pacjentach dorosłych z NAFLD wykazały znacznie obniżone stężenie adropiny w surowicy.⁹⁸ Stężenie insuliny w surowicy, TChol i TG oraz wartość wskaźnika HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, wskaźnik insulinooporności) były odwrotnie proporcjonalne do stężenia adropiny w surowicy.⁹⁸ Kolejne badanie wykazało ujemną korelację między stężeniem adropiny w surowicy a nasileniem zmian histopatologicznych wątroby w NAFLD.⁹⁹

5.4.3. Ocena stężenia adropiny we krwi pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w zależności od parametrów gospodarki węglowodanowej i występowania hiperglikemii

W niniejszym badaniu u uczestników z grupy badanej stężenie glukozy w surowicy było istotnie wyższe w stosunku do grupy kontrolnej. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, że u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca często współwystępują zaburzenia gospodarki węglowodanowej, co łącznie składa się na obraz wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych.¹¹⁰ W grupie badanej stwierdzono umiarkowane dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem adropiny w surowicy a stężeniem glukozy w surowicy. W grupie badanej u pacjentów, u których występowała hiperglikemia zaobserwowano wyższe średnie stężenie adropiny w surowicy w porównaniu do pacjentów z prawidłowym stężeniem glukozy

w surowicy. Wykazano, że podwyższony poziom glukozy we krwi na czczo miał istotny statystycznie związek ze stężeniem adropiny we krwi.

W dostępnej literaturze wyniki dotyczące adropiny i glukozy są odmienne. W badaniu Hosseini i wsp. przebadana została grupa 40 osób z cukrzycą typu 2 w porównaniu z taką samą populacją osób zdrowych. Wyniki badania wykazały, że stężenie adropiny w surowicy nie korelowało ze stężeniem glukozy na czczo u zdrowych osób z grupy kontrolnej. Wykazano jednak istotną ujemną korelację stężenia adropiny ze stężeniem glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2. Zaobserwowano, że stężenie adropiny było ujemnie skorelowane ze stężeniem glukozy tylko u chorych z cukrzycą typu 2 bez intensywnej kontroli glikemii ($HbA1c \geq 7\%$). W badaniu Hosseini i wsp. stwierdzono również słabo nasiloną ujemną korelację między HOMA-IR a stężeniem adropiny u pacjentów z cukrzycą typu 2.⁹³ Obserwację tę można odnieść do wyników niniejszej pracy doktorskiej. Pacjenci z grupy badanej jako osoby o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym, poddane są intensywnemu leczeniu mającemu na celu obniżenie tego ryzyka. Można więc sugerować, że wszelkie zaburzenia gospodarki węglowodanowej w tej grupie chorych są szybko identyfikowane i intensywnie leczone celem osiągnięcia dobrej kontroli glikemii, co może przekładać się na zaobserwowaną w badaniu dodatnią korelację między stężeniem adropiny i glukozy w surowicy w grupie badanej.

W badaniu dotyczącym pacjentów z chorobami zapalnymi jelit Brnić i wsp. w całej badanej populacji zaobserwowali istotną ujemną korelację stężenia adropiny w surowicy ze stężeniem glukozy w surowicy na czczo.¹⁰⁰ W badaniu grupy pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym stwierdzono również ujemną korelację między stężeniem adropiny w surowicy a stężeniem glukozy na czczo, wartością hemoglobiny glikowanej ($HbA1c$) oraz wskaźnikiem HOMA-IR.¹⁰¹

Zaobserwowano dodatnie zależności między stężeniem adropiny w surowicy a stężeniem glukozy na czczo w surowicy u dzieci z zespołem Pradera-Williego. W grupie kontrolnej tego badania korelacji nie odnotowano.¹⁰²

Wcześniejsze badania dowiodły, że wysokie stężenie adropiny w surowicy zmniejsza insulinooporność i nietolerancję glukozy. Dowiedziono również, że adropina może stymulować zużycie glukozy oraz poprawiać metabolizm węglowodanów i gospodarkę energetyczną.⁵⁷ Wykazano, że adropina może bezpośrednio wpływać na komórki trzustki. Billert i wsp. przeprowadzili badania na zdrowych szczurach szczepu

Wistar i udowodnili, że adropina zmniejsza ekspresję mRNA insuliny i prowadzi do zmniejszenia wydzielania insuliny zależnego od glukozy poprzez hamowanie syntezy cyklicznego monofosforanu adenozy (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) w komórkach produkujących insulinę. Wyniki te sugerują, że adropina może przyczyniać się do poprawy metabolizmu glukozy i lipidów poprzez hamowanie neogenezy komórek beta trzustki i wydzielania z nich insuliny. Badacze doszli do wniosku, że adropina najprawdopodobniej nie jest wytwarzana przez komórki endokrynne trzustki i nie moduluje komórek wysepek trzustkowych poprzez mechanizm autokryny, ale może wpływać na funkcje wysepek trzustkowych poprzez swoją obecność we krwi.¹⁰³

Ostatnie prace wykazały, że adropina może indukować zmiany w regulacji funkcji mitochondriów w mięśniach szkieletowych, prowadząc do zwiększonego wykorzystania glukozy. W badaniu Thapa i wsp. podjęto się próby odpowiedzi na pytanie, czy adropina może regulować mitochondrialne szlaki wykorzystania glukozy w komórkach serca. Przeprowadzone badania sugerują, że adropina może być kluczowym regulatorem wykorzystania substratu energetycznego w sercu.¹⁰⁴

Związki między stężeniem adropiny a metabolizmem u ludzi są mniej poznane niż w badaniach na modelach zwierzęcych. W kilku badaniach stwierdzono, że stężenie adropiny w osoczu na czczo jest niższe u osób z insulinoopornością w porównaniu do badanych bez stwierdzonej insulinooporności.^{63, 105}

W badaniu Celik i wsp. stwierdzili, że kobiety z cukrzycą ciążową definiowaną jako każdą nietolerancję glukozy z początkiem lub pierwszą diagnozą w czasie ciąży¹⁰⁷, mają obniżone stężenie adropiny w surowicy. Natomiast we krwi pępowinowej u kobiet z cukrzycą ciążową niższemu stężeniu adropiny w surowicy towarzyszyły również niższe wartości stężenia glukozy w surowicy. Jednocześnie stężenie adropiny we krwi pępowinowej było ujemnie skorelowane z wiekiem matki, stężeniem insuliny na czczo matki, HOMA-IR matki i masą urodzeniową dziecka.¹⁰⁸

5.5. Ocena zależności pomiędzy stężeniem adropiny w surowicy a koniecznością hospitalizacji z przyczyn sercowo - naczyniowych w czasie rocznej obserwacji u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca

W niniejszej pracy otrzymane rezultaty wykazały brak istotnej statystycznie różnicy w stężeniu adropiny w surowicy u pacjentów z grupy badanej między

pacjentami hospitalizowanymi z przyczyn sercowo-naczyniowych w przeciągu rocznej obserwacji, a pacjentami, u których taka hospitalizacja nie miała miejsca.

W przeprowadzonej analizie z podziałem według płci również nie wykazano różnic w stężeniu w surowicy adropiny pomiędzy pacjentami z grupy badanej wymagającymi i niewymagającymi hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w okresie rocznej obserwacji.

Jest to zbieżne z wynikami Zhao Liangping i wsp., którzy przeprowadzili badanie na grupie 108 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST po pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej. Głównym celem tego badania było określenie wpływu adropiny na perfuzję mięśnia sercowego i możliwość wystąpienia hospitalizacji z powodu incydentu sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentów. Niskie stężenie adropiny w surowicy związane było z tendencją do gorszej perfuzji mięśnia sercowego i tendencją do występowania hospitalizacji z powodu poważniejszych zdarzeń sercowo - naczyniowych, jednak wyniki analizy statystycznej nie wykazały istotności statystycznej. Badacze doszli do wniosku, że niskie stężenie adropiny w surowicy nie było istotnym predyktorem występowania hospitalizacji z powodu poważniejszych zdarzeń sercowo - naczyniowych.⁷⁹

W badaniu Zang i wsp. zaobserwowano natomiast, że pacjenci, u których odnotowano obniżone wartości stężenia adropiny w surowicy byli częściej hospitalizowani z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego w porównaniu z grupą chorych ze stabilną postacią choroby wieńcowej oraz w porównaniu z grupą osób bez dolegliwości sercowo - naczyniowych.⁶³

5.6. Krytyka metody

Ze szczególną starannością dokonany został dobór uczestników badania. Uczestnicy charakteryzowali się równym rozkładem pod względem wieku oraz płci w grupie badanej i kontrolnej. Ograniczeniem badania była natomiast relatywnie niewielka liczebność grupy badanej i kontrolnej. Liczebność ta jednak była wystarczająco duża, aby zarejestrować statystycznie istotne wyniki. Nie można wykluczyć, że przeprowadzenie analizy na większej grupie pacjentów mogłoby mieć wpływ na otrzymanie większej ilości wyników istotnych statystycznie przy założonych celach pracy. Ze względu na relatywnie niską liczebność grupy nie wykonywano analiz dodatkowych, takich jak analizy z podziałem uczestników na płeć. W przyszłości zasadne byłoby przeprowadzenie dalszych badań na większej grupie uczestników.

Pewnym ograniczeniem badania było występowanie różnic statystycznych między grupą badaną a kontrolną w zakresie BMI, SBP, stężenia w surowicy TChol i glukozy. Różnice te mogą wynikać z wyższego ryzyka-sercowo naczyniowego pacjentów z grupy badanej (w zakresie BMI, SBP i stężenia glukozy we krwi) oraz intensywnego leczenia hipolipemizującego stosowanego u pacjentów z grupy badanej (w zakresie TChol). Daje to jednak podstawę do dalszych analiz wpływu poszczególnych zmiennych na stężenie adropiny we krwi i możliwe wykorzystanie zebranych danych w kolejnych badaniach.

Zgodnie z założeniami pracy pacjenci z grupy badanej zostali poddani rocznej obserwacji celem rejestracji występowania nowych hospitalizacji z przyczyn sercowo – naczyniowych. W przyszłości zasadne byłoby przeprowadzenie obserwacji w dłuższej perspektywie czasowej, aby ocenić czy czas po hospitalizacji będzie czynnikiem różnicującym, który wpłynie na otrzymanie większej ilości wyników istotnych statystycznie.

6. WNIOSKI

1. Pacjentów z chorobą niedokrwienną serca charakteryzuje niższe stężenie adropiny w porównaniu do osób zdrowych, jednak stopień zaawansowania choroby niedokrwiennej serca nie determinuje stężenia adropiny.
2. Występowanie hiperglikemii i hipercholesterolemii jest powiązane z wyższym stężeniem adropiny u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, podczas gdy występowanie nadciśnienia tętniczego i nadmiernej masy ciała nie wpływa na stężenie adropiny w badanej grupie chorych.
3. Stężenie cholesterolu całkowitego, LDL i glukozy oraz skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze to parametry ryzyka sercowo naczyniowego, których wzrost istotnie koreluje ze wzrostem stężenia adropiny w grupie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.
4. Stężenie adropiny nie stanowi markera ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w przeciągu rocznej obserwacji u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

7. PIŚMIENNICTWO

1. Magner LN, & Kim OJ, A History of Medicine, 3rd ed. 2017, CRC Press.
<https://doi.org/10.1201/9781315113814>
2. Katz AM, Katz PB, Diseases of the heart in the works of Hippocrates. Br Heart J. 1962 May; 24(3): 257-64. doi: 10.1136/hrt.24.3.257. PMID: 14454369; PMCID: PMC1017881.
3. Khan IA, Daya SK, Gowda RM. Evolution of the theory of circulation. Int J Cardiol. 2005 Feb 28; 98(3): 519-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.11.012. PMID: 15708193.
4. Silverman ME. William Harvey and the discovery of the circulation of blood. Clin Cardiol. 1985 Apr; 8(4): 244-6. doi: 10.1002/clc.4960080411. PMID: 3886242.
5. Grzybowski A, Sak J, Józef Struś (1510 - 1568) jako prekursor współczesnej wiedzy o układzie krążenia w 500. Rocznicę jego urodzin, Archiwum Historii i Filozofii Medycyny, 2011, 74, 37-46
6. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011 Jan; 8(1): 30-41. doi: 10.1038/nrcardio.2010.165. Epub 2010 Nov 9. PMID: 21060326; PMCID: PMC3033496.
7. <https://www.who.int/cardiovascular/en/>. Dostęp 07.01.2019
8. Mendis S, Puska P, Norrving B, Eds.(2011) Global Atlas on cardiovascular Disease Prevention and Control. World Health Organization, Geneva.http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/. Dostęp 07.01.2019
9. EUROSTAT, Cardiovascular diseases statistics, July 2018
10. EUROSTAT, Cardiovascular diseases statistics, November 2019
11. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J. 2006 Jul;27(13):1610-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehi733. Epub 2006 Feb 22. PMID: 16495286.
12. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, 2017. <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>. Dostęp 21.02.2019
13. Rohde LE, Bertoldi EG, Goldraich L, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of heart failure therapies. Nat Rev Cardiol. 2013 Jun; 10(6): 338-54. doi: 10.1038/nrcardio.2013.60. Epub 2013 Apr 23. PMID: 23609174.

14. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016 Jul;4(13):256. doi: 10.21037/atm.2016.06.33. PMID: 27500157; PMCID: PMC4958723.
15. WHO. Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2013; Available online: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf. Dostęp 19.10.2019.
16. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4242. PMID: 31504439.
17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation.* 2018 Nov 13;138(20): e618-e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617. Erratum in: *Circulation.* 2018 Nov 13;138(20): e652. PMID: 30571511.
18. Jarząbek K, Sobczyk A, Sobczyk W, Łabuzek K, Belowski D, Gabryel B, Koncepcja niestabilnej blaszki miażdżycowej i farmakologiczne strategie terapeutyczne, *Chirurgia Pol*, 2015, 17, 1–2,
19. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med.* 2011 Nov 7;17(11):1410-22. doi: 10.1038/nm.2538. PubMed PMID: 22064431.
20. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*, 2020 Jan 7; 41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. PubMed PMID: 31497854 (oprac. Med. Prakt., 2019; 12: 10–38).
21. Lee MS, Chen CH. Myocardial bridging: an up-to-date review. *J Invasive Cardiol.* 2015 Nov;27(11):521-8. Epub 2015 May 15. PubMed PMID: 25999138, PMCID: PMC4818117.

22. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012 Dec
23. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320. Epub 2015 Aug 29. PubMed PMID: 26320110 (*oprac. Med. Prakt.*, 2015; 11: 13–35).
24. Thygesen K, Mair J, Katus H, et al, Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010 Sep;31(18): 2197-204. doi: 10.1093/eurheartj/ehq251. Epub 2010 Aug 3. PubMed PMID: 20685679 (*oprac. Med. Prakt.*, 2010; 12: 21–32).
25. Frangogiannis NG. Pathophysiology of Myocardial Infarction. *Compr Physiol*. 2015 Sep 20;5(4):1841-75. doi: 10.1002/cphy.c150006. PMID: 26426469.
26. Nascimento BR, Brant LCC, Marino BCA, Passaglia LG, Ribeiro ALP. Implementing myocardial infarction systems of care in low/middle-income countries. *Heart*. 2019 Jan;105(1):20-26. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313398. Epub 2018 Sep 29. PMID: 30269080.
27. Barberi C, van den Hondel KE. The use of cardiac troponin T (cTnT) in the postmortem diagnosis of acute myocardial infarction and sudden cardiac death: A systematic review. *Forensic Sci Int*. 2018 Nov;292: 27-38. doi: 10.1016/j.forsciint.2018.09.002. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30269044.
28. Alaour B, Liew F, Kaier TE. Cardiac Troponin - diagnostic problems and impact on cardiovascular disease. *Ann Med*. 2018 Dec;50(8):655-665. doi: 10.1080/07853890.2018.1530450. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30265127.
29. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(10):719-28. doi: 10.1093/eurheartj/ehs411. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23242196.

30. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014 Jun 6;114(12):1852-66. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721. PMID: 24902970.
31. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med.* 2006 Jul 10; 166(13):1391-5. doi: 10.1001/archinte.166.13.1391. PMID: 16832004.
32. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12):e493]. *Circulation.* 2018;137(12):e67-e492. doi:10.1161/CIR.0000000000000558.
33. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation.* 2009; 120(22): 2177-2187. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.884866.
34. Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PW, et al. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2005 Apr 19;142(8):681]. *Ann Intern Med.* 2005;142(6):393-402. doi:10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00005.
35. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation.* 2010;121(4):586-613. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703.
36. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(25):e50-e103. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.001.
37. Ziółkowski M, Kubica A, Sinkiewicz W, Maciejewski J, Zmniejszanie umieralności na chorobę niedokrwinną serca w Polsce — sukces terapii czy prozdrowotnego stylu życia? *Folia Cardiologica Excerpta* 2009; 4(5): 265-272.
38. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited

- experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
39. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [published correction appears in *Eur Heart J.* 2016 Dec 30;:]. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
 40. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess.* 2009 Jul;13(32):1-207, iii. doi: 10.3310/hta13320. PMID: 19586584.
 41. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med.* 2002 Apr 15;112(6):437-45. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01048-3. PMID: 11959053.
 42. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015 Mar;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016 Apr;17(4):412. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016 Sep;17 (9):969. PMID: 25712077.
 43. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance. *Curr Heart Fail Rep.* 2015 Aug;12(4):276-83. doi: 10.1007/s11897-015-0261-9. PMID: 26041670; PMCID: PMC4496303.
 44. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc.* 2009 Oct;84(10):917-38. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60509-0. PMID: 19797781; PMCID: PMC2755812.
 45. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res.* 2011 Aug;4(4):416-24. doi: 10.1007/s12265-011-9290-2. Epub 2011 Jul 6. PMID: 21732226.

46. Jolicœur EM, Dunning A, Castelvechio S, et al. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Nov 10;66(19):2092-2100. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.882. PMID: 26541919; PMCID: PMC4655599.
47. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Mar; 69(3):89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989. PMID: 11240971.
48. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation.* 2006 May 16;113(19):2335-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570. PMID: 16702488.
49. Omland T, White HD. State of the Art: Blood Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *Clin Chem.* 2017 Jan;63(1):165-176. doi: 10.1373/clinchem.2016.255190. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27815307.
50. Strandberg TE, Tilvis RS. C-reactive protein, cardiovascular risk factors, and mortality in a prospective study in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Apr; 20(4):1057-60. doi: 10.1161/01.atv.20.4.1057. PMID: 10764673.
51. Pfützner A, Forst T. High-sensitivity C-reactive protein as cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2006 Feb;8(1):28-36. doi: 10.1089/dia.2006.8.28. PMID: 16472048.
52. Apple FS, Collinson PO; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem.* 2012 Jan;58(1):54-61. doi: 10.1373/clinchem.2011.165795. Epub 2011 Sep 30. Erratum in: *Clin Chem.* 2012 Apr;58(4):796. PMID: 21965555.
53. Wraga M, Figiel Ł, Kasprzak JD, Markery niedokrwienia i martwicy mięśnia sercowego – stan obecny i perspektywy na przyszłość, *Kardiologia po dyplomie*, tom 9 Nr 10, Październik 2010.
54. Alehagen U, Dahlström U, Lindahl TL. Elevated D-dimer level is an independent risk factor for cardiovascular death in out-patients with symptoms compatible with heart failure. *Thromb Haemost.* 2004 Dec;92(6):1250-8. doi: 10.1160/TH04-05-0278. PMID: 15583730.
55. Erikssen G, Liestøl K, Bjørnholt JV, Stormorken H, Thaulow E, Erikssen J. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *Eur Heart J.* 2000 Oct;21(19):1614-20. doi: 10.1053/euhj.2000.2148. PMID: 10988014.

56. Parol G., Kobylecka M., Bakoń L. Nieinwazyjna diagnostyka choroby niedokrwiennej serca – którą opcję wybrać? *Folia cardiologica*. Warszawa 2014, s.199, 201
57. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab*. 2008 Dec;8(6): 468-81. doi: 10.1016/j.cmet.2008.10.011. PMID: 19041763; PMCID: PMC2746325.
58. Butler AA, St-Onge MP, Siebert EA, Medici V, Stanhope KL, Havel PJ. Differential Responses of Plasma Adropin Concentrations To Dietary Glucose or Fructose Consumption In Humans. *Sci Rep*. 2015 Oct 5; 5:14691. doi: 10.1038/srep14691. PMID: 26435060; PMCID: PMC4592955.
59. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014 Jun; 56:94-110. doi: 10.1016/j.peptides.2014.03.021. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24721335.
60. Wang H, Wang X, Cao Y, et al. Association of polymorphisms of preptin, irisin and adropin genes with susceptibility to coronary artery disease and hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar 99(10): e19365. doi: 10.1097/MD.00000000000019365. PMID: 32150081; PMCID: PMC7478509
61. Thygesen K, Mair J, Mueller C, et al, Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J*. 2012 Aug;33(16):2001-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehq509. Epub 2011 Feb 2. Review. PubMed PMID: 21292681 (oprac. Med. Prakt. Wyd. Specj. Kardiologia, 2011; 3: 18–22).
62. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Jul;20(7):1394-402. doi: 10.1038/oby.2012.31. Epub 2012 Feb 9. PMID: 22318315; PMCID: PMC3905465.
63. Zang H, Jiang F, Cheng X, Xu H, Hu X. Serum adropin levels are decreased in Chinese type 2 diabetic patients and negatively correlated with body mass index. *Endocr J*. 2018 Jul 28;65(7):685-691. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0060. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29669965.

64. Lovren F, Pan Y, Quan A. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation*. 2010 Sep 14;122(11 Suppl):S185-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931782. PMID: 20837912.
65. Yosae S, Soltani S, Sekhavati E, Jazayeri S. Adropin- A Novel Biomarker of Heart Disease: A Systematic Review Article. *Iran J Public Health*. 2016;45(12):1568-1576.
66. Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Intern Med*. 2011;50(15):1523-7. doi: 10.2169/internalmedicine.50.5163. Epub 2011 Aug 1. PMID: 21804276.
67. Wu L, Fang J, Chen L. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2014 May;52(5):751-8. doi: 10.1515/cclm-2013-0844. PMID: 24323892.
68. Kałużna M, Pawlaczyk K, Schwermer K, Hoppe K, Adropin and irisin: New biomarkers of cardiac status in patients with end-stage renal disease? A preliminary study. *Adv Clin Exp Med*. 2019 Mar;28(3):347-353.
69. Goetze JP, Albrethsen J. Adropin: a new regulatory peptide in cardiovascular endocrinology. *Regul Pept*. 2014 May;190-191:41-2. doi: 10.1016/j.regpep.2014.04.002. Epub 2014 Apr 12. PMID: 24726890.
70. Williams B, Spiering W, Agabiti Rosei E, et al., Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym; Wytyczne ESC/ESH dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym, 2018, *Kardiologia Polska*, 77(2), 71- 159, <https://doi.org/10.5603/KP.2019.0018>.
71. Malinowski A, Wolański N, *Metody badań w biologii człowieka. Wybór metod antropologicznych*. PWN Warszawa; 1998.
72. Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): Anthropometry procedures manual. CDC: 2007; 3–15. https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_07_08/manual_an.pdf; WHO. Waist circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Genewa, Szwajcaria: WHO; 8-11 Dec 2008. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf;jsessionid=9BEC91FFF4A03FC6620ECE42A5E7B90E?sequence=1; Dostęp 10.05.2021
73. WHO; 2021, <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>; Dostęp 29.05.2021

74. Jarosz M, red. Zasady prawidłowego żywienia chorych w szpitalach. Warszawa: InstytutŻywnościiŻywienia, 2011.
75. Stanisław, A. The Accessible Course of Statistics with Use the STATISTICA PL for Medicine Examples; StatSoft Polska: Kraków, Poland, 2007.
76. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(10):3783-3791. doi:10.1210/jc.2012-2194.
77. Celik A, Balin M, Kobat MA et al. Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin. *Cardiovasc Ther.* 2013 Jun;31(3):174-8. doi: 10.1111/1755-5922.12025. PMID: 23356444.
78. Yuan X, Chen R, Ouyang Q, et al., Novel associations of serum adropin and lipopolysaccharide-binding protein versus lipid profiles in childhood obesity. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 33, 265–270, 2020.
79. Liangping Z, Haizhou S, Li W et al. GW27-e0436 Effect of Adropin on Myocardial Perfusion and Hospitalization Prognosis in Myocardial Infarction Patients after Revascularization, the ADMIRE-I study, *J Am Coll Cardiol.* 2016 Oct, 68.16.S: C93.
80. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydin S, Aydin S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med.* 2013; 61(8):1161-1164. doi:10.2310/JIM.0000000000000003.
81. Yosae S, Khodadost M, Esteghamati A, et al. Metabolic Syndrome Patients Have Lower Levels of Adropin When Compared With Healthy Overweight/Obese and Lean Subjects. *Am J Mens Health.* 2017;11(2):426-434. doi:10.1177/1557988316664074.
82. Zhang C, Zhao L, Xu W, et al. Correlation of serum adropin level with coronary artery disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi,* 2014; 94: 1255-1257.
83. Han W, Zhang C, Wang H, et al. Alterations of irisin, adropin, preptin and BDNF concentrations in coronary heart disease patients comorbid with depression. *Ann Transl Med.* 2019;7(14):298. doi:10.21037/atm.2019.05.77.
84. Jian-Fang Cao, Mao-Song Wang, Cong-Yan Bian et al. Association between serum adropin and subclinical atherosclerosis in patients with hyperlipidemia, *Int J Clin Exp Med* 2019;12(7):9351-9358.

85. Eikendal AL, Groenewegen KA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness relates to cardiovascular events in adults aged <45 years. *Hypertension*. 2015;65(4):707-713. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04658.
86. Demircelik B, Cakmak M, Nazli Y et al. Adropin: a new marker for predicting late saphenous vein graft disease after coronary artery bypass grafting. *Clin Invest Med*. 2014 Oct 4;37(5):E338-44. doi: 10.25011/cim.v37i5.22014. PMID: 25282140.
87. Chen M, Ouyang F, Zhou S et al. Adropin as a novel energy factor likely has the ability to regulate blood pressure. *Med. Hypotheses*. 2015; 85: 234.
88. Gu X, Li H, Zhu X, et al. Inverse Correlation Between Plasma Adropin and ET-1 Levels in Essential Hypertension: A Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1712. doi:10.1097/MD.0000000000001712.
89. Lin YJ, Kwok CF, Juan CC, et al. Angiotensin II enhances endothelin-1-induced vasoconstriction through upregulating endothelin type A receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;451(2):263-269. doi:10.1016/j.bbrc.2014.07.119.
90. Aydin HI, Eser A, Kaygusuz I, et al. Adipokine, adropin and endothelin-1 levels in intrauterine growth restricted neonates and their mothers. *J Perinat Med*. 2016;44(6):669-676. doi:10.1515/jpm-2014-0353.
91. Altincik A, Sayin O. Evaluation of the relationship between serum adropin levels and blood pressure in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Sep;28(9-10):1095-100. doi: 10.1515/jpem-2015-0051. PMID: 26030787.
92. Zheng J, Liu M, Chen L, et al. Association between serum adropin level and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(1):1-7. doi:10.21037/cdt.2018.07.09.
93. Hosseini A, Shanaki M, Emamgholipour S, Nakhjavani M, Razi F, Golmohammadi T, Elevated Serum Levels of Adropin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and its Association with Insulin Resistance, *J. Biol. Today's World*. 2016 Mar; 5 (3): 44-49.
94. Yildirim B, Celik O, Aydin S. Adropin: a key component and potential gatekeeper of metabolic disturbances in polycystic ovarian syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(3):310-2. PMID: 24992783.
95. Ghoshal S, Stevens JR, Billon C et al. Adropin: An endocrine link between the biological clock and cholesterol homeostasis. *Mol Metab*. 2018 Feb; 8:51-64. doi: 10.1016/j.molmet.2017.12.002. Epub 2017 Dec 30. PMID: 29331507; PMCID: PMC5985041.

96. Chang JB, Chu NF, Lin FH, Hsu JT, Chen PY. Relationship between plasma adropin levels and body composition and lipid characteristics amongst young adolescents in Taiwan. *Obes Res Clin Pract.* 2018; 12 (Suppl 2):101-107. doi:10.1016/j.orcp.2017.03.001.
97. Sayın O, Tokgöz Y, Arslan N. Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 May; 27(5-6):479-84. doi: 10.1515/jpem-2013-0296. PMID: 24468600.
98. Kutlu O, Altun Ö, Dikker O et al. Serum Adropin Levels Are Reduced in Adult Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Med PrincPract.* 2019;28(5):463-469. doi: 10.1159/000500106. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30995640; PMCID: PMC6771072.
99. Chen X, Sun X, Shen T et al. Lower adropin expression is associated with oxidative stress and severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med.* 2020 Nov 20;160:191-198. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.08.005. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32810635.
100. Brnić D, Martinovic D, Zivkovic PM, et al. Serum adropin levels are reduced in patients with inflammatory bowel diseases. *Sci Rep.* 2020;10(1):9264. Published 2020 Jun 9. doi:10.1038/s41598-020-66254-9.
101. Bozic J, Borovac JA, Galic T, Kurir TT, Supe-Domic D, Dogas Z. Adropin and Inflammation Biomarker Levels in Male Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Link With Glucose Metabolism and Sleep Parameters. *J Clin Sleep Med.* 2018 Jul 15;14(7):1109-1118. doi: 10.5664/jcsm.7204. PMID: 29991422; PMCID: PMC6040799.
102. Orsso CE, Butler AA, Muehlbauer MJ et al. Obestatin and adropin in Prader-Willi syndrome and nonsyndromic obesity: Associations with weight, BMI-z, and HOMA-IR. *Pediatr Obes.* 2019 May;14(5):e12493. doi: 10.1111/ijpo.12493. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30589518; PMCID: PMC7456601.
103. Billert M, Jasaszwili M, Strowski M, Nowak KW, Skrzypski M. Adropin suppresses insulin expression and secretion in INS-1E cells and rat pancreatic islets. *J Physiol Pharmacol.* 2020 Feb;71(1). doi: 10.26402/jpp.2020.1.09. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32554844.
104. Thapa D, Stoner MW, Zhang M, et al. Adropin regulates pyruvate dehydrogenase in cardiac cells via a novel GPCR-MAPK-PDK4 signaling pathway. *Redox Biol.* 2018;18:25-32. doi:10.1016/j.redox.2018.06.003

105. Stevens JR, Kearney ML, St-Onge MP, et al. Inverse association between carbohydrate consumption and plasma adipon levels in humans. *Obesity* (Silver Spring). 2016;24(8):1731-1740. doi:10.1002/oby.21557
106. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D, Systolic blood pressure, diastolic blood pressure and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 10–16. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2006;29 Suppl 1:S43-S48.
107. Celik E, Yilmaz E, Celik O, et al. Maternal and fetal adipon levels in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med.* 2013;41(4):375-380. doi:10.1515/jpm-2012-0227.
108. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(24):e44-e164. doi: 10.1016/j.jacc. 2012.07.013.
109. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation.* 2009;120(22): 2177-2187. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.884866.
110. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J.* 2005; 26(13):1255-1261. doi:10.1093/eurheartj/ehi230
111. Spence S, The Calgary Guide; 8 Jan 2013; Cardiology Overview of Ischemic Heart Disease, <https://calgaryguide.ucalgary.ca/overview-of-ischemic-heart-disease/> Dostęp 10.01.2019
112. Stelcer E, Milecka P, Komarowska H, et al. Adipon Stimulates Proliferation and Inhibits Adrenocortical Steroidogenesis in the Human Adrenal Carcinoma (HAC15) Cell Line. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11: 561370. Published 2020 Oct 8. doi:10.3389/fendo.2020.561370.

8. SPIS TABEL

Tabela 1	Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej	42
Tabela 2	Porównanie stężenia adropiny w surowicy pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną	43
Tabela 3	Porównanie stężenia adropiny pomiędzy podgrupami pacjentów w zależności od liczby tętnic wieńcowych dotkniętych procesem miażdżycowym w koronarografii	44
Tabela 4	Porównanie stężenia adropiny w surowicy w grupie badanej pomiędzy podgrupami pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) i bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI)	45
Tabela 5	Porównanie stężenia adropiny pomiędzy podgrupami pacjentów z nadmierną masą ciała i z prawidłową masą ciała	46
Tabela 6	Porównanie stężenia adropiny pomiędzy podgrupami pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia tętniczego	46
Tabela 7	Porównanie stężenia adropiny pomiędzy podgrupami pacjentów z hiperglikemią i bez hiperglikemii	47
Tabela 8	Porównanie stężenia adropiny pomiędzy podgrupami pacjentów z hipercholesterolemią i bez hipercholesterolemii	48
Tabela 9	Wyniki analizy korelacyjnej między stężeniem w surowicy adropiny a wartościami parametrów biochemicznych, antropometrycznych i ciśnieniem tętniczym	49
Tabela 10	Porównanie stężenia adropiny pomiędzy podgrupami pacjentów hospitalizowanych z przyczyn sercowo-naczyniowych w przeciągu rocznej obserwacji, a pacjentami, których nie poddano takiej hospitalizacji	50

9. SPIS RYCIN

Rycina 1	Patogeneza choroby niedokrwiennej serca	14
Rycina 2	Udział procentowy populacji pacjentów w obu grupach z podziałem na płeć	40
Rycina 3	Porównanie stężenia adropiny pomiędzy grupą badaną i kontrolną	43

10. STRESZCZENIE

Wstęp

Choroba niedokrwienna serca pozostaje jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie i częstość jej występowania ma tendencję wzrostową. Rokowania są uzależnione od szybkiego i prawidłowego zidentyfikowania choroby i podjęcia odpowiedniego leczenia na wczesnym etapie.

Oznaczanie poziomu markerów biochemicznych stanowi integralną część procesu diagnostycznego pacjentów z chorobą niedokrwienną serca ze względu na istotne informacje kliniczne, jakich dostarczają te wartości. Trwają poszukiwania nowych markerów, które pozwoliłyby uzupełnić obecnie stosowane metody diagnostyczne i prognostyczne. Niedawno odkryte peptydy, takie jak adropina wydają się mieć duży potencjał diagnostyczny i w przyszłości mogą stanowić ważny element w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego i w planowaniu odpowiedniej interwencji terapeutycznej. Adropina jest hormonem peptydowym wydzielanym głównie w wątrobie, mózgu, naczyniach wieńcowych, śródbłonku oraz we wszystkich warstwach ścian serca. Składa się z 76 aminokwasów i jest kodowana przez gen *ENHO*. Peptyd ten został po raz pierwszy wyizolowany z tkanek wątroby i mózgu w 2008 r. przez Kumara i wsp. podczas badania myszy z otyłością i insulinoopornością. Mechanizm jej działania nie jest jeszcze w pełni wyjaśniony. Zgodnie z obecną wiedzą adropina uczestniczy w regulacji metabolizmu lipidów, utrzymaniu homeostazy energetycznej, kontroli poziomu glukozy we krwi i odpowiedzi insulinowej. Ma wpływ na funkcjonowanie śródbłonka poprzez stymulowanie ekspresji śródbłonkowej syntazy tlenku azotu (endothelial NO synthase, eNOS), przez co ściśle wiąże się z hamowaniem rozwoju zmian miażdżycowych. W badaniu przeprowadzonym na myszach podawanie adropiny osłabiało rozwój zmian miażdżycowych w aorcie.

Cel

Celem pracy była ocena stężenia adropiny we krwi pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w zależności od jej stopnia zaawansowania; poszukiwanie zależności pomiędzy stężeniem adropiny we krwi a wybranymi parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym i parametrami gospodarki lipidowej i węglowodanowej; ocena wpływu chorób współistniejących (nadmiernej masy ciała, nadciśnienia tętniczego, hiperglikemii i hipercholesterolemii) na stężenie we krwi

adropiny, a także ocena zależności pomiędzy stężeniem adropiny we krwi a ryzykiem hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych podczas rocznej obserwacji.

Zgodnie z najlepszą wiedzą autora jest to pierwsza praca, oceniająca stężenie adropiny w populacji osób z chorobą niedokrwienną serca potwierdzoną w koronarografii, którzy przeżyli zawał serca.

Material i metody

Do badania zakwalifikowano 119 uczestników obu płci, których podzielono na dwie grupy. Grupę badaną stanowiło 80 osób z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca. Do grupy kontrolnej włączono 39 zdrowych ochotników.

Uczestnicy w obu grupach zostali poddani podmiotowej i przedmiotowej ocenie lekarskiej oraz pomiarom antropometrycznym (wzrost, masa ciała). Otrzymane wyniki pomiarów somatometrycznych stanowiły podstawę do obliczeń wskaźnika masy ciała (BMI). Wykonano pomiary ciśnienia tętniczego spoczynkowego. Następnie od każdego z probantów pobrano próbkę krwi żyłnej na czczo, w celu oznaczenia stężenia adropiny, cholesterolu całkowitego (TChol), lipoproteiny niskiej gęstości (low-density lipoprotein, LDL), lipoproteiny wysokiej gęstości (high-density lipoprotein, HDL), trójglicerydów oraz glukozy.

Pacjenci włączeni do grupy badanej - z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca - zostali poddani rocznej obserwacji celem rejestracji występowania hospitalizacji z przyczyn sercowo - naczyniowych.

Zebrane dane zostały poddane analizie statystycznej przy użyciu programu STATISTICA wersja 13.3 PL (StatSoft Inc, 2017).

Wyniki

Stężenie adropiny w surowicy było istotnie niższe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną.

Nie wykazano różnicy w stężeniu adropiny w surowicy u pacjentów z grupy badanej w zależności od zajęcia procesem miażdżycowym jednego, dwóch lub trzech tętnic wieńcowych. Podobnie analiza statystyczna w obrębie grupy badanej nie wykazała różnicy w stężeniu w surowicy adropiny między pacjentami po przebytym zawale serca z uniesieniem odcinka ST (ST-segment elevation myocardial infarction,

STEMI) i zawale serca bez uniesienia odcinka ST (Non-ST- segment elevation myocardial infarction, NSTEMI).

W grupie badanej nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w stężeniu w surowicy adropiny między pacjentami z nadmierną masą ciała a pacjentami bez nadmiernej masy ciała. Podobnie, w grupie badanej nie wykazano różnicy w stężeniu w surowicy adropiny między pacjentami z nadciśnieniem tętniczym a pacjentami bez nadciśnienia tętniczego. W grupie badanej u pacjentów, u których występowała hiperglikemia zaobserwowano wyższe średnie stężenie adropiny w surowicy w porównaniu do pacjentów z prawidłowym stężeniem glukozy w surowicy. W grupie badanej średnie wartości stężenia we krwi adropiny były niższe u pacjentów bez hipercholesterolemii w porównaniu do podgrupy pacjentów z hipercholesterolemią.

W grupie badanej wykazano dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem adropiny w surowicy a wartościami ciśnienia tętniczego – zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego. U pacjentów z grupy badanej stwierdzono także dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem adropiny w surowicy a stężeniem w surowicy cholesterolu całkowitego (TChol), LDL i glukozy.

W całej populacji badanej (grupa badana i grupa kontrolna łącznie) wykazano dodatnią korelację między stężeniem adropiny w surowicy a stężeniem w surowicy cholesterolu całkowitego oraz LDL. Wykazano także ujemną korelację między stężeniem adropiny w surowicy a wartością BMI. W grupie kontrolnej nie wykazano korelacji między stężeniem we krwi adropiny, a wartościami pozostałych analizowanych parametrów.

Analiza statystyczna w grupie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca wykazała brak różnicy w stężeniu adropiny w surowicy między pacjentami hospitalizowanymi z przyczyn sercowo - naczyniowych w przeciągu rocznej obserwacji, a pacjentami, u których taka hospitalizacja nie miała miejsca.

Wnioski

1. Pacjentów z chorobą niedokrwienną serca charakteryzuje niższe stężenie adropiny w porównaniu do osób zdrowych, jednak stopień zaawansowania choroby niedokrwiennej serca nie determinuje stężenia adropiny.
2. Występowanie hiperglikemii i hipercholesterolemii jest powiązane z wyższym stężeniem adropiny u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, podczas gdy

występowanie nadciśnienia tętniczego i nadmiernej masy ciała nie wpływa na stężenie adropiny w badanej grupie chorych.

3. Stężenie cholesterolu całkowitego, LDL i glukozy oraz skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze to parametry ryzyka sercowo naczyniowego, których wzrost istotnie koreluje ze wzrostem stężenia adropiny w grupie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.
4. Stężenie adropiny nie stanowi markera ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w przeciągu rocznej obserwacji u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Słowa kluczowe: adropina, choroba niedokrwienna serca, biomarkery.

11. SUMMARY

Introduction

Coronary artery disease (CAD) remains one of the leading causes of death worldwide and its incidence tends to increase. The prognosis depends on the prompt and correct diagnosis of and taking an appropriate treatment at an early stage.

Determination of the level of biochemical markers is an integral part of the diagnostic process of patients with CAD due to the important clinical information these values provide. The search for new markers which would complement the diagnostic and prognostic methods are ongoing. Recently discovered peptides, such as adropin, seem to have great potential and in the future may constitute an important element in assessing the risk of development of cardiovascular diseases. They may also play a key role in planning a proper treatment plan. Adropin is a peptide hormone secreted mainly in the liver, brain, coronary vessels, endothelium, and all layers of the heart walls. It consists of 76 amino acids and is encoded by gene *ENHO*. This peptide was first isolated from liver and brain tissues in 2008 by Kumar et al. while studying obese and insulin-resistant mice. Its mechanism of action is not yet fully understood. According to current knowledge, adropin is involved in the regulation of lipid metabolism, maintenance of energy homeostasis, glucose level control, and insulin response. It affects the functioning of the endothelium by stimulating expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS), which is closely related to the inhibition of the development of atherosclerosis. In a study carried out in mice, administration of adropin suppressed the development of atherosclerosis in the aorta.

Aims

The objective of the study included: assess the concentration of adropin in the blood of patients with CAD depending on its stage, search for the relationship between blood adropin concentration and selected anthropometric parameters, blood pressure, and parameters of lipid and carbohydrate metabolism; evaluation of the impact of comorbidities (excessive body mass, hypertension, hyperglycemia, and hypercholesterolaemia), as well as evaluation of the relationship between adropin concentration and hospitalization risk for cardiovascular reasons during one-year follow-up.

To the best of the author's knowledge, this is the first study assessing the concentration of adropin in the population of patients with CAD confirmed in coronarography and with history of myocardial infarction.

Material and methods

119 participants of both sexes were enrolled in the study and divided into two groups. The study group comprised 80 people diagnosed with CAD. The control group included 39 healthy volunteers.

Participants in both groups underwent interview and physical examination as well as anthropometric measurements. The obtained results of somatometric measurements were the basis for the calculations of the body mass index (BMI). Resting blood pressure was measured. Then, fasting venous blood samples were collected from each patient in order to determine the concentration of adropin, total cholesterol (TChol), low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), triglycerides and glucose.

Patients with CAD included into the study group underwent one-year observation to record any hospitalization for cardiovascular reasons. The collected data were statistically analyzed with the use of STATISTICA version 13.3 PL (StatSoft Inc, 2017).

Results

Serum adropin concentration was significantly lower in the study group as compared to the control group.

There was no difference in the concentration of adropin in the serum in the patients from the study group depending on the atherosclerotic processes of one, two, or three coronary arteries. Similarly, the statistical analysis showed no difference in the serum concentration of adropin between patients after ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) in the study group.

In the study group, no statistically significant difference was observed in the serum concentration of adropin between patients with and without excess body mass. Likewise, no difference was found in the serum concentration of adropin between patients from study group with and without hypertension. In the study group, patients with hyperglycaemia had a higher mean serum adropin concentration compared

to patients with normal serum glucose levels. In the study group the mean blood level of adropin was lower in patients without hypercholesterolaemia compared to the subgroup of patients with hypercholesterolaemia.

In the study group, positive correlations were found between the concentration of adropin in the serum and the values of arterial pressure - both systolic and diastolic. Positive correlations were also shown between the serum adropin concentration and the serum concentrations of total cholesterol, LDL, and glucose.

In the whole study population (the study group and the control group together), a positive correlation was found between the serum adropin concentration and the serum concentration of total cholesterol and LDL. In the whole study population, a negative correlation was found between the serum adropin concentration and the BMI value. In the control group, no correlation was found between the concentration of adropin in the blood and the values of other analyzed parameters.

Statistical analysis in the group of patients with CAD showed no difference in serum adropin concentration between patients hospitalized for cardiovascular reasons during one year of follow-up and patients who were not hospitalized.

Conclusions

1. Patients with CAD have a lower adropin concentration compared to healthy participants however the stage of CAD does not determine the concentration of adropin.
2. The occurrence of hyperglycaemia and hypercholesterolaemia is associated with a higher concentration of adropin in patients with CAD, while the presence of arterial hypertension and excess body mass does not affect the concentration of adropin in the studied group of patients.
3. The concentration of total cholesterol, LDL and glucose as well as systolic and diastolic blood pressure are cardiovascular risk parameters, the increase of which is significantly associated with the increase in adropin concentration in the group of patients with CAD.
4. The concentration of adropin is not a marker of the risk of hospitalization for cardiovascular reasons during the one-year follow-up in patients with CAD.

Keywords: adropin, coronary artery disease (CAD), biomarkers.



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Stomatologicum
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań

tel. (+48 61) 854 73 36
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 85/19

Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarzy i lekarzy dentysty (t.j. Dz. U. z 2018 r., poz. 617 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. z 1999 r., Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badaczy i sponsorów (Dz. U. z 2004 r., Nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsorów (Dz. U. z 2005 r., Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. z 2004 r., Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. z 2004 r., Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2016 r. w sprawie wzorów wniosków związanych z badaniem klinicznym wyrobu medycznego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji oraz wysokości opłat za złożenie tych wniosków (Dz. U. z 2016 r., poz. 208); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 211, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. z 2010 r., Nr 194, poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (t.j. Dz. U. z 2016 r., poz. 1718 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. z 2012 r., poz. 489); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 12 października 2018 r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. z 2018 r., poz. 1994); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 10 stycznia 2019 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

**Kierownicy projektu: prof. dr hab. Paweł Bogdański
mgr Adam Rybacki**

Miejsce prowadzenia badań:

**Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz
Dietetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu**

Główny badacz: mgr Adam Rybacki

Członkowie zespołu

**badawczego: prof. dr hab. Paweł Bogdański
dr n. med. Damian Skrypnik
mgr Adam Rybacki**

Temat badań:

„Ocena stężenia adropiny u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca”.

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

Przewodniczący Komisji

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński