

PRETHODNA SAOPŠTENJA PRELIMINARY REPORTS

Zdravstveni centar, Gornji Milanovac¹
Medicinski fakultet, Kragujevac
Katedra za fiziologiju²
Katedra za internu medicinu³
Klinički centar „Kragujevac”, Kragujevac
Odeljenje za hematologiju, Interna klinika³

Prethodno saopštenje
Preliminary report
UDK 616.12-092:616.155.2
DOI: 10.2298/MPNS1112557K

FON VILEBRANDOV FAKTOR - MESTO I ULOGA U AKUTNOM KORONARNOM SINDROMU

PLACE AND ROLE OF VON WILLEBRAND FACTOR IN ACUTE CORONARY SYNDROMES

**Zoran KOPRIVICA¹, Dušica ĐORĐEVIĆ², Vladimir ŽIVKOVIĆ², Milena VULETIĆ²,
Nebojša ANDELKOVIĆ³ i Vladimir JAKOVLJEVIĆ²**

Sažetak – Napredak u razumevanju patofiziologije akutnog koronarnog sindroma doveo je do pronalaženja niza biomarkera za dijagnozu, procenu rizika, terapijsko odlučivanje i procenu kliničkih ishoda, međutim još uvek postoji potreba za razvojem ranog markera koji pouzdano može da dokaže ili isključi postojanje akutnog koronarnog sindroma. Cilj našeg istraživanja bio je ispitivanje vrednosti Fon Vilebrandovog faktora kao mogućeg markera nekroze miokarda u ranoj dijagnostici akutnog koronarnog sindroma. Prvog dana od verifikovanja bolesti, 115 sukcesivno primljenih pacijenata sa dijagnozom akutnog koronarnog sindroma podvrgnuto je uzimanju uzoraka krvi radi određivanja vrednosti Fon Vilebrandovog faktora antigena i Fon Vilebrandovog faktora aktivnosti. Rezultati studije jasno pokazuju da bolesnici imaju značajno povišene vrednosti oba parametra u odnosu na kontrolne vrednosti i da Fon Vilebrandov faktor predstavlja izuzetno senzitivni i specifičan marker, koji korelira sa stepenom nekroze miokarda i kliničkom slikom. Ove rezultate bi trebalo potvrditi daljim istraživanjima u multicentričnim studijama na većem broju bolesnika.

Cljučne reči: von Willebrand faktor; Akutni koronarni sindrom, Biomarker

Uvod

Disfunkcija endotela i gubitak njegove zaštitne uloge predstavljaju početnu stepenicu u nizu patoloških reakcija koje se završavaju stvaranjem tromba, koji uz spazam dovodi do delimične ili potpune okluzije koronarne arterije i prestanka cirkulacije u određenom delu miokarda [1]. Kardiospecifični enzim kreatin kinaza MB (CK-MB, CK-MB maseni) i/ili troponin predstavljaju dobro poznate biohemijske markere za postavljanje dijagnoze definitivne lezije miokarda, međutim ovi markeri nisu strogo specifični jer se njihove povišene vrednosti sreću i u nizu različitih stanja koja nisu povezana sa akutnom koronarnom bolešću [2,3]. Uzimajući u obzir ključnu ulogu Fon Vilebrandovog (Von Willebrand) faktora (vWf) u formiranju arterijskog tromba, ovaj marker privukao je značajno interesovanje istraživača kao novi prediktor kardiovaskularnih oboljenja [4,5]. Kako je akutni koronarni sindrom obeležen visokim vrednostima vWf-a [6,7], mnogi autori uputili su na mogućnost postojanja povezanosti plazmatskih nivoa vWf-a s rizikom od razvoja vaskularnih incidenata i predložili koncentraciju vWf-a u plazmi kao nezavisni kardiovaskularni faktor rizika [8,9]. Iako veliki broj studija ukazuje na prognostičku vrednost vWf-a, još uvek je dug put do uključivanja ovog biomarkera kao kardiovaskularnog prediktora u rutinsku kliničku praksu [5].

Cilj našeg istraživanja bio je ispitivanje vrednosti vWf, kroz ekspresiju antigena za vWf (vWfAg) i njegove aktivnosti (vWfAct), kao mogućeg markera nekroze miokarda u ranoj dijagnostici akutnog koronarnog sindroma (AKS) odnosno mogućeg novog prediktorskog biomarkera u AKS.

Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno na 115 pacijenata Koronarne jedinice Klinike za kardiologiju Kliničkog centra u Kragujevcu lečenih u periodu od decembra 2009. do maja 2010. godine i 40 ispitanika regrutovanih iz reda medicinskog osoblja koji su činili kontrolnu grupu (**Tabela 1**). Uslov za ulazak ispitanika u kontrolnu grupu bio je da su bili slične strukture po godinama i polu, kao i pacijenti Koronarne jedinice Klinike za kardiologiju, kao i da nisu u svojoj ličnoj anamnezi imali prethodnu istoriju akutnog koronarnog sindroma. Svi bolesnici u ispitivanoj grupi ispunjavali su kriterijume za akutni koronarni sindrom [10]: 1) bol u grudima koji je trajao duže od 20 minuta i nije prolazio na ranije ustanovljenu terapiju i na aplikaciju nitroglicerina sublingvalno, 2) elektrokardiografske promene, 3) promene aktivnosti kardiospecifičnih enzima (CK, CK-MB), kao i Troponina T i I. Istraživanje je odobrio Etički komitet KC „Kragujevac”.

Skraćenice

vWf – Fon Vilebrandov faktor
 vWfAg – antigen za Fon Vilebrandov faktor
 vWfAct – aktivnost Fon Vilebrandovog faktora
 AKS – akutni koronarni sindrom
 ROC – receiver operating characteristic curve

Vrednosti vWfAg i vWfAct su određivane uz pomoć komercijalnog kita (HemosIL 0020004700 and 0020002300) na aparatu ACL ELIT PRO (*Instrumentation Laboratory*, Bedford, MA, USA) i to imunosorbimetrijskom metodom za kvantifikaciju određivane vrednosti istih, ocenom stepena aglutinacije. Opseg referentnih vrednosti vWfAg iznosi 61,3–158%, a vWfAct 48,8–163%.

Dobijeni rezultati su statistički obrađivani χ^2 testom, a nakon toga prikazani tabelarno i preko receiver operating characteristic curve (ROC) krive.

Rezultati

Demografske karakteristike ispitivanih grupa date su u **Tabeli 1**.

Tabela 1. Demografske karakteristike ispitivanih grupa
Table 1. Demographic characteristics of the study groups

Parametar Parameters	Pacijenti sa AKS Patients with ACS	Kontrole Controls	Značajnost Significance
Broj pacijenata (n) Number of patients (n)	115	40	p=0,000*
Pol (muški/ženski) Sex (male/female)	74/41	26/14	p>0,05
Starost (X±SD godina) Age (X±SD years)	67±8	65±3	P>0,05

Od 115 bolesnika sa dijagnozom AKS, kod 64 pacijenata dijagnostikovao je infarkt sa elevacijom ST-segmenta (STEMI), kod 39 pacijenata infarkt bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI) i kod 12 pacijenata nestabilna angina pectoris (APNS).

Tabela 2. Učestalost povišenih vrednosti vWfAg i vWfAct u ispitivanim grupama
Table 2. Frequency of elevated levels of vWfAg and vWfAct in the study groups

Posmatrani parametar n (%) Parameter n (%)	Grupa/Group AKS/ACS patients Kontrola/Controls		Značajnost Significance
Povišene vrednosti vWfAg Elevated values	99 (86,1%)	0 (0%)	p=0,000*
vWfAg Normalne vrednosti Normal values	16 (13,9%)	40 (100%)	
Povišene vrednosti vWfAct Elevated values	62 (53,9%)	1 (2,5%)	p=0,000*
vWfAct Normalne vrednosti Normal values	53 (46,1%)	39 (97,5%)	

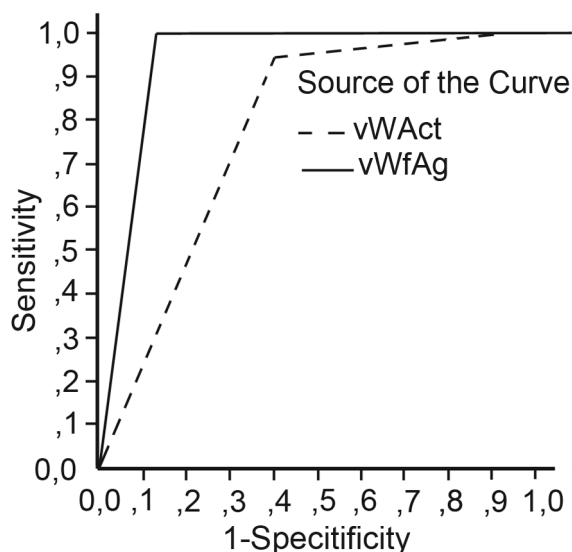
AKS – Akutni koronarni sindrom/ACS – Acute coronary syndrome, vWfAg – antigen za Fon Vilebrandov faktor/vWfAg – von Willebrand factor antigen, vWfAct – aktivnost Fon Vilebrandovog faktora/vWfAct – von Willebrand factor activity

Na osnovu podataka prikazanih u **Tabeli 2** izračunata je senzitivnost vWfAg i vWfAct, kao pokazatelj mogućnosti testa da otkrije obolele ispitanike i speci-

fičnost vWfAg i vWfAct, kao pokazatelj mogućnosti testa da izdvoji zdrave ispitanike. Senzitivnost povišenih vrednosti vWfAg, kao metode za potvrđivanje postojanja AKS bila je 86%, a specifičnost 100%. Senzitivnost pozitivnog nalaza vWfAct iznosila je 53,9% a specifičnost 97,5%.

Učestalost pojavljivanja povišenih vrednosti vWfAg i vWfAct statistički značajno se razlikovala između ispitanika u kontrolnoj grupi i grupi sa AKS (χ^2 test, p=0,000).

ROC kriva (**Grafikon 1**) predstavlja odnos između senzitivnosti i specifičnosti i pokazuje diskriminatorsku sposobnost testa. ROC kriva koja leži više levo i gore ide u prilog boljem testu.



Grafikon 1. ROC kriva - diskriminatorska sposobnost testa (vWfAg i vWfAct)

Graph 1. ROC curve – discriminating ability of the test (vWfAg i vWfAct)

Diskusija

Klasični srčani biomarkeri, kao što su mioglobin, troponin T ili I i kreatin kinaza MB, imaju slabu osjetljivost, zavisno od proteklog razdoblja od početka simptoma do prezentacije, trajanja i veličine ishemija. Iako serijsko ispitivanje tih srčanih biomarkera može poboljšati otkrivanje nekroze miokarda, još uvek postoji potreba za razvojem ranog markera koji pouzdano može dokazati ili isključiti postojanje AKS [11].

Među brojnim plazmatskim endotelnim markerima vWF se ističe kao jedini koji se ne sintetise indukovano nekim stresorom, već se u slučaju nadražaja endotela naglo izlučuje iz svojih depoa [12]. Spiel sa saradnicima u svom radu navodi ključnu ulogu vWf u agregaciji trombocita na mestima izraženog shear stresa. Postoje razni dokazi da vWf nije samo marker, nego i važan učesnik u patogenezi infarkta miokarda, čime se potencira i važnost ciljanih terapijskih intervencija vWf [4]. Upravo zato smo našu pažnju koncentrisali na ispitivanje vrednosti vWf u AKS, a s obzirom na njegovu

građu, depoe, pojavljivanje i ulogu u aterotrombotskom procesu. Povod za to nam daju već sadašnja saznanja da su aktuelno prihvaćeni markeri, Troponin T i I, pojavljuju i u drugim nekoronarnim i nesrčanim oboljenjima, dok je koncentracija vWf ekskluzivni marker oštećenja endotela.

Naši rezultati jasno pokazuju da je dinamika koncentracije vWf, kao i aktivnosti vWf antigena kod bolesnika sa AKS izrazito povišena u odnosu na kontrolne vrednosti i da predstavlja izuzetno senzitiv i specifičan marker, koji korelira sa stepenom nekroze miokarda i kliničkom slikom. Ovi rezultati u saglasnosti su sa nekim ranijim istraživanjima [13]. Preliminarno proučavanje senzitivnosti ovog markera u odeljenju intenzivne nege pokazalo je da se

povišen nivo vWf-a pojavljuje znatno pre drugih, tradicionalnih markera srčane nekroze [13]. Senzitivnost vWf na prijemu bolesnika u koronarnu jedinicu bila je > 90%. Ovi rezultati osvetljavaju vWf kao marker za identifikaciju osoba sa visokim rizikom od fatalnih kardiovaskularnih događaja.

Zaključak

Naša studija ukazuje da je Von Willebrandov faktor visokospecifičan i senzitiv marker nekroze kardiomiocita, što bi trebalo potvrditi daljim istraživanjima u multicentričnim studijama na većem broju bolesnika.

Literatura

1. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
2. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 2006;92(7):987-93.
3. Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(14):1187-96.
4. Spiel AO, Gilbert JC, Jilma B. Von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndromes. *Circulation* 2008;117(11):1449-59.
5. Vischer UM. Von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2006;4(6):1186-93.
6. Lee KW, Lip GY, Tayebjee M, Foster W, Blann AD. Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Blood* 2005;105:526-32.
7. Sakai H, Goto S, Kim JY, Aoki N, Abe S, Ichikawa N, et al. Plasma concentration of von Willebrand factor in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2000;84:204-9.
8. Blann AD. Plasma von Willebrand factor, thrombosis, and the endothelium: the first 30 years. *Thromb Haemost* 2006;95:49-55.
9. Whincup PH, Danesh J, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Von Willebrand factor and coronary heart disease. *Eur Heart J* 2002;23:1764-70.
10. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc* 2009;84(10):917-38.
11. Loria V, Dato I, De Maria GL, Biasucci LM. Markers of acute coronary syndrome in emergency room. *Minerva Med* 2008;99(5):497-517.
12. Balen S, Ružić A, Mirat J, Peršić V. Exercise induced von Willebrand factor release: new model for routine endothelial testing. *Med Hypotheses* 2007;69:1320-2.
13. Loria V, Leo M, Biasillo G, Dato I, Biasucci LM. Biomarkers in acute coronary syndrome. *Biomark Insights* 2008;3:453-68.

Summary

Introduction

Advanced understanding of the pathophysiology of ACS has led to the marked increase in development of biomarkers for diagnosis, risk stratification, therapeutic decision-making, and assessment of clinical outcomes, but there is still a need for a marker that could verify or exclude the existence of acute coronary syndrome as early as possible. The aim of our study was to assess the value of von Willebrand factor as a potential marker of heart necrosis in early diagnosis of acute coronary syndrome.

Material and methods

One hundred fifteen patients were taken a blood sample on the first day after being diagnosed to have an acute coronary syn-

drome in order to determine the values of their von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity.

Results and discussion

The results of the study clearly showed that patients had significantly elevated both these parameters compared to the reference values and controls, and that von Willebrand factor represented a highly sensitive and specific marker which correlated with the degree of necrosis and clinical picture.

Conclusion

These results should be confirmed by further multi-center investigations performed on a higher number of participants.

Key words: Von Willebrand factor; Acute coronary syndromes, Biomarker

Rad je primljen 18. V 2011.

Prihvaćen za štampu 18. VI 2011.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:11-12:557-559.