



Uporedna analiza serumskih koncentracija solubilnih formi adhezivnih molekula kod bolesnika sa različitom prezentacijom koronarne bolesti

Serum concentration of soluble adhesive molecules in patients with different forms of coronary artery disease

Goran Damnjanović*, Marija Jelić†, Boris Đinđić‡, Stevan Ilić§

Vojna bolnica Niš, *Interno odeljenje, †Kliničko-biohemijska laboratorija, Niš; Medicinski fakultet Niš, Srbija; ‡Institut za patološku fiziologiju, Niš, Srbija; §Institut za prevenciju i lečenje kardiovaskularnih bolesnika, Niška banja; Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Vaskularni ćelijski adhezivni molekul-1 (VCAM-1) i interćelijski adhezivni molekul-1 (ICAM-1) imaju važnu ulogu u razvoju i progresiji ateroskleroze koronarnih arterija. Cilj rada bio je sprovođenje uporedne analize koncentracija solubilnih formi adhezivnih molekula kod bolesnika sa različitim kliničkim prezentacijama koronarne bolesti (KB). **Metode.** Analizirani su uzorci krvi i određivana je koncentracija adhezivnih molekula VCAM-1 i ICAM-1 kod 25 bolesnika sa akutnim infarktom miokarda (AIM), 25 bolesnika sa nestabilnom anginom pektoris (NAP), 25 bolesnika sa stabilnom anginom pektoris (SAP) i 15 osoba kontrolne grupe bez dokazane KB. **Rezultati.** Gojaznost je izraženija kod bolesnika sa NAP u odnosu na SAP i kontrolu ($p < 0,05$). Hipertenzija i dijabetes melitus tip 2 češći su kod bolesnika sa KB nego kod osoba kontrolne grupe ($p < 0,01$). Porodična anamneza KB češća je kod bolesnika sa AIM i NAP, u odnosu na kontrolu ($p < 0,05$). Serumске koncentracije VCAM-1 slične su kod bolesnika sa AIM ($955,9 \pm 117,8$ ng/mL), NAP ($952,4 \pm 139,1$ ng/mL) i SAP ($931 \pm 169,8$ ng/mL), i znatno veće u odnosu na kontrolu ($823,4 \pm 97,6$; $p < 0,05$, $p < 0,05$ i $p < 0,1$ respektivno). Serumска koncentracija ICAM-1 slična je kod bolesnika sa AIM ($699,2 \pm 125,6$ ng/mL), NAP ($727,6 \pm 171,8$ ng/mL) i SAP ($697,5 \pm 165,6$ ng/mL), i značajno veća u sve tri grupe u odnosu na kontrolu ($583,4 \pm 86,6$; $p < 0,1$, $p < 0,05$ i $p < 0,1$ respektivno). **Zaključak.** Porast koncentracije adhezivnih molekula kao markera inflamacije, ukazuje na značaj inflamacijskih procesa u razvoju ateroskleroze i kliničkom ispoljavanju koronarne bolesti. Određivanje serumskih koncentracija ICAM-1 i VCAM-1 koristan je pokazatelj prisustva aterosklerotskih promena, ali ne i težine kliničkog ispoljavanja koronarne bolesti.

Ključne reči: vaskularni ćelijski adhezivni molekul-1; interćelijski adhezivni molekul-1; koronarna bolest.

Abstract

Background/Aim. Vascular cell adhesion molecules-1 (VCAM-1) and intercellular cell adhesive molecules-1 (ICAM-1) play an important role in developing and progression of coronary atherosclerosis. The aim of the paper was to compare concentrations of soluble forms of VCAM-1 and ICAM-1 in patients with different clinical presentations of coronary artery disease (CAD) and patients without CAD. **Methods.** Blood samples were taken from 25 patients with acute myocardial infarction (AMI), 25 patients with unstable angina pectoris (UAP), 25 with stable angina pectoris (SAP) and from 15 control patients without CAD, and concentrations of soluble adhesive molecules (VCAM-1, ICAM-1) were determined. **Results.** Obesity was more prominent in the NAP than in the SAP and the control patients ($p < 0.05$). There were no significant differences in gender distribution, age, duration of the CAD and body mass index between the groups. Hypertension and diabetes mellitus type 2 were more frequent in the CAD patients than in the controls ($p < 0.01$). Family history of the CAD was more frequent in the AMI and the UAP group than in the controls ($p < 0.05$). Serum concentrations of VCAM-1 was similar in the patients with AMI (955.9 ± 117.8 ng/mL), UAP (952.4 ± 139.1 ng/mL) and SAP (931 ± 169.8 ng/mL), and significantly higher in these groups compared with the controls (823.4 ± 97.6 ; $p < 0.05$, $p < 0.05$ and $p < 0.1$ respectively). Serum concentration of ICAM-1 was similar in the patients with AMI (699.2 ± 125.6 ng/mL), UAP (727.6 ± 171.8 ng/mL) and SAP (697.5 ± 165.6 ng/mL), and significantly higher in these groups compared with the controls (583.4 ± 86.6 ; $p < 0.1$, $p < 0.05$ and $p < 0.1$ respectively). **Conclusion.** Increased concentrations of VCAM-1 and ICAM-1, as markers of inflammation, showed the importance of inflammatory processes in development of atherosclerosis and clinical expression of CAD. Measurement of soluble ICAM-1 and VCAM-1 concentrations is a useful indicator of atherosclerosis presence but not severity of CAD clinical presentation.

Key words: vascular cell adhesion molecule-1; intercellular adhesion molecule-1; coronary artery disease.

Uvod

Ateroskleroza je hronična inflamacijska bolest velikih arterija, pri čemu inflamacija ima ključnu ulogu u nastanku, progresiji i rupturi aterosklerotskog plaka^{1,2}. U osnovi ovog procesa leži endotelna disfunkcija i aktivacija T-limfocita i monocita koji produkuju proinflamacijske citokine i hemokine, kao što su faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α), interferon gama (IF- γ)³, interleukini (IL-1, IL-6 i drugi)⁴.

Marginacija, adhezija i delimično transendotelna migracija cirkulišućih leukocita veoma su važni procesi u inicijaciji i progresiji aterosklerotske bolesti^{1,5}. Endotelna disfunkcija i inflamacija posredstvom citokina i hemokina dovode do ekspresije E i P selektina koji omogućavaju kotrljanje leukocita po površini endotelnih ćelija, povećavaju ekspresiju vaskularnog ćelijskog adhezivnog molekula-1 (VCAM-1) i interćelijskog adhezivnog molekula-1 (ICAM-1) koji omogućavaju čvrsto vezivanje i transendotelnu migraciju u zid krvnog suda⁶⁻⁸.

Određivanje solubilnih formi adhezivnih molekula (sICAM-1 i sVCAM-1) u prospektivnim studijama bazirano je na činjenici da inflamacija u zidu krvnog suda povećava njihovu ekspresiju te da serumski nivo ovih molekula reflektuje njihovu ekspresiju na endotelnim ćelijama⁹. Količina serumskog ICAM-1 je u srazmeri sa membranskom ekspresijom ICAM-1 na endotelnim ćelijama, dok je korelacija između sVCAM-1 i VCAM-1 mRNA pokazana u kliničkim studijama^{10,11}.

Sama pomisao da inflamacijski procesi mogu biti u osnovi patogeneze ateroskleroze dovela je do postavljanja pitanja o postojanju veze između inflamacijskih markera, pokazatelja endotelne aktivnosti i progresije aterosklerotske bolesti. U eksperimentalnim modelima pokazano je da je odsustvo ekspresije adhezivnih molekula bilo povezano sa značajno sporijim rastom aterosklerotskog plaka¹².

Jedna od većih studija, dizajnirana da odgovori na pitanje povezanosti inflamacije i progresije ateroskleroze je *Edinburgh Artery Study*, koja je pokazala da su CRP, IL-6 i ICAM-1 molekulski markeri udruženi sa pojavom i progresijom ateroskleroze¹³. Slične rezultate iznosi „PRIMA“ i druge studije koje pokazuju da je koncentracija solubilnih formi adhezivnih molekula, a posebno sICAM-1, koristan prognostički pokazatelj za razvoj kardiovaskularnog događaja u zdravoj populaciji i težinu ispoljavanja koronarne bolesti^{14,15}.

Povišen nivo solubilnih adhezivnih molekula prisutan je kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i stabilnom formom ishemijske bolesti srca, ali je stepen njihove ekspresije vrlo različit u literaturi¹⁶⁻¹⁸. Iako je poznato da postoji promena vrednosti koncentracija solubilnih adhezivnih molekula u različitim stadijumima koronarne bolesti (KB), još uvek je malo podataka u literaturi koji analiziraju njihove promene u različitim kliničkim prezentacijama ove bolesti. Da bi analizirali ekspresiju adhezivnih molekula na endotelnim ćelijama u ovim stanjima, određivana je koncentracija VCAM-1 i ICAM-1 kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda (AIM), nestabilnom anginom pectoris (NAP) i stabilnom anginom pectoris (SAP) i upoređivane su njihove vrednosti u odnosu na zdrave ispitanike. Cilj rada bio je

sprovođenje uporedne analize koncentracija solubilnih formi adhezivnih molekula kod bolesnika sa različitim kliničkim prezentacijama koronarne bolesti.

Metode

U kliničkoj studiji preseka analizirano je 90 bolesnika lečenih u Vojnoj bolnici u Nišu. U istraživanje nisu bili uključeni bolesnici sa akutnom i hroničnom inflamacijskom bolešću, malignitetom, renalnom insuficijencijom, značajnom bolešću jetre, vezivnotivnom bolešću, kao ni bolesnici sa kardiogenim šokom, perifernom arterijskom bolešću, preležanim infarktom miokarda i revaskularizacijom miokrada. Svi bolesnici bili su podeljeni u četiri grupe koje se nisu značajno razlikovale prema distribuciji po polu i prosečnoj starosti.

Grupa I – 25 bolesnika sa AIM. Dijagnoza AIM postavljena je u prisustvu porasta i/ili pada enzima nekroze miokarda (troponin T) sa dokazom miokardne ishemije i najmanje jednim od sledećih znakova: simptomi ishemije, EKG promene koje ukazuju na pojavu nove ishemije (elevacija ili depresija ST segmenta ≥ 1 mm, promene T-talasa ili pojava novog bloka leve grane); razvoj novog patološkog Q-zupca; ehokardiografski nalaz promene vijabilnosti i/ili pojava regionalnog ispada kontraktiliteta miokarda¹⁹.

Grupa II – 25 bolesnika sa NAP. Svi bolesnici imali su prolongirani bol u grudima, u poslednjih 48 sati i EKG dinamiku u smislu ishemije (depresija ST-segmenta ≥ 1 mm ili inverzija T-talasa u dva uzastopna odvođa registrovana na EKG-u pre prijema u intenzivnu negu). Ovi bolesnici bili su bez porasta troponina i/ili CK/CK-MB.

Grupa III – 25 bolesnika sa SAP koji su imali bol u grudima karakterističnog kvaliteta, provociran naporom ili emocionalnim stresom, koji prestaje nakon odmora i/ili uzimanjem lingvaleta nitroglicerina (NTG)²⁰. Svi bolesnici imali su pozitivan test opterećenja izveden na ergobiciklu sa porastom opterećenja na svaka tri minuta po 25 W do pojave indikacija za prekid testa. Bolesnici sa anginom pectoris u miru isključeni su iz ove grupe.

Grupa IV (kontrolna) – 15 kardiološki zdravih ispitanika slične polne distribucije, prosečne starosti i stepena uhranjenosti, kao i bolesnici kliničkih grupa. Odsustvo KB potvrđivano je negativnim anamnestičkim podacima, normalnim EKG i ergometrijskim nalazom.

Kod svih bolesnika uzeta je detaljna anamneza, a zatim, iz kubitalne vene uzorak krvi pre otpočinjanja hospitalnog lečenja i dijagnostike, za određivanje adhezivnih molekula, ukupnog holesterola i triglicerida. Treba napomenuti da period od početka bola do prijema nije bio duži od jednog sata kod bolesnika sa AIM. U prehospitalnom tretmanu svi bolesnici sa AIM dobili su terapiju: lingvalet NTG, acetilsalicilnu kiselinu, sedativ i analgetik. Za određivanje adhezivnih molekula ICAM-1 i VCAM-1 korišćen je serum kao uzorak koji je odvojen u prvom satu posle uzimanja od uobličjenih elemenata (nakon koagulacije krvi u staklenoj epruveti u trajanju od 30 min i centrifugiranja 15 min pri brzini od 1 000 obrtaja/min sa odvajanjem uobličjenih elemenata) u plastične epruvete (250–500 μ L) i čuvan na -80° C. Nakon odmrzavanja, i dilucije u odnosu 1:100, uz korišćenje kitova firme

Beckman Coulter Company (*Dual Monoclonal Antibody Sandwich Enzyme Immunoassay*) i očitavanja na eliza čitaču (Bio Sistems), dobijene su vrednosti: sVCAM-1 (opseg merenja 0–25 ng/mL, senzitivnost 0,74 ng/mL, sICAM-1 (opseg merenja: 0–16 ng/mL, senzitivnost 0,1 ng/mL). Ukupni holesterol i trigliceridi određivani su enzimatskim kolor testom, reagensima firme Bayer, na analizatoru Technicon-Axon Bayer. Normalne vrednosti laboratorije za holesterol su 3,63–5,5 mmol/L, a za trigliceride 0,5–1,97 mmol/L. Pored laboratorijskih analiza merena je vrednost krvnog pritiska, kao i težina i visina bolesnika i izračunavan indeks telesne mase (BMI).

Laboratorijska ispitivanja vršena su u okviru biohemijske laboratorije Vojne bolnice u Nišu. Podaci su obrađeni korišćenjem standardnih deskriptivnih statističkih metoda (srednja vrednost, standardna devijacija, procentualna zastupljenost, medijana). Statistička obrada urađena je između definisanih grupa. Kontinuirane varijable u odnosu na distribuciju podataka poređene su Studentovim *t*-testom ili ANOVA testom sa naknadnom *post hoc* analizom. Od neparametrijskih testova korišćen je Fisherov test egzaktne verovatnoće. Statistička obrada urađena je programima Excel 7,0 i SPSS 11,0 u Windows 98 okruženju.

Rezultati

U tabeli 1 prikazane su opšte karakteristike ispitivanih bolesnika i terapija KB. Fisherov test egzaktne verovatnoće pokazao je sličnu polnu distribuciju, prosečnu starost i traja-

nje KB u svim ispitivanim grupama. Step en gojaznosti meren pomoću BMI bio je sličan u svim grupama bolesnika. Hipertenzija i dijabetes melitus tip 2 bili su značajno češći u grupama bolesnika sa različitim kliničkim oblicima KB u odnosu na kontrolu ($p < 0,01$). Učestalost pušenja bila je približno slična u svim ispitivanim grupama, osim nešto niže učestalosti u grupi sa AIM. Pozitivna porodična anamneza za KB bila je znatno češća kod bolesnika sa AIM i NAP u odnosu na kontrolu ($p < 0,05$).

U tabeli 2 data je procena krvnog pritiska i lipidnih pokazatelja. Vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska bile su približno slične u ispitivanim grupama, osim značajno većih vrednosti dijastolnog pritiska kod bolesnika sa NAP u odnosu na kontrolu ($p < 0,05$). Vrednosti holesterola i triglicerida bile su značajno više kod bolesnika sa AIM u odnosu na SAP i kontrolu ($p < 0,05$).

Na slikama 1 i 2 prikazane su interkvartilne vrednosti, medijana, opseg i ekstremne (*outliner*) vrednosti serumskih koncentracija ICAM-1 i VCAM-1 kod ispitivanih grupa. Urađena analiza varijanse pokazala je značajan međugrupni varijabilitet, kako za vrednosti ICAM-1 ($F = 3,22$; $p < 0,05$) tako i za vrednosti VCAM-1 ($F = 3,5$; $p < 0,05$). Urađena *post hoc* analiza između ispitivanih grupa pokazala je da ne postoji značajnija razlika u koncentracijama ICAM-1 i VCAM-1 molekula između grupa sa različitim prezentacijom KB, međutim serumske koncentracije ICAM-1 i VCAM-1 značajno su bile veće kod bolesnika sa AIM, NAP i SAP u odnosu na kontrolnu grupu.

Tabela 1

Parametri	Karakteristike ispitanika			
	Grupe ispitanika			
	AIM (n = 25)	NAP (n = 25)	SAP (n = 25)	Kontrola (n = 15)
Žene [n (%)]	8 (32)	10 (40)	11 (44)	7 (46)
Muškarci [n (%)]	17 (68)	15 (60)	14 (56)	8 (54)
Starost (god), $\bar{x} \pm SD$	56,4 $\pm$ 5,6	58,5 $\pm$ 6,1	57,2 $\pm$ 6,4	54,8 $\pm$ 5,01
Trajanje KB (god), $\bar{x} \pm SD$	7,78 $\pm$ 4,2	8,7 $\pm$ 4,04	8,15 $\pm$ 4,7	–
BMI (kg/m ²), $\bar{x} \pm SD$	28,5 $\pm$ 2,76	29,1 $\pm$ 2,94	27,1 $\pm$ 2,85	27,3 $\pm$ 1,8
Hipertenzija [n (%)]	25 (100) [†]	25 (100) [†]	21 (84) [†]	6 (40)
Dijabetes melitus [n (%)]	12 (48) [‡]	10 (40) [‡]	9 (36) [‡]	1 (7)
Pušenje [n (%)]	6 (24) [*]	10 (40)	12 (48)	5 (33)
Porodična anamneza za KB [n (%)]	14 (56) [†]	15 (60) [†]	11 (44)	4 (26,6)
Terapija [n (%)]				
Nitrati	17 (68)	20 (80)	14 (56)	–
Beta blokatori	16 (64)	14 (56)	11 (44)	2 (13)
Ca-antagonisti	2 (8)	4 (16)	9 (36)	1 (7)
ACE inhibitori	11 (44)	11 (44)	10 (40)	4 (27)
Statini	6 (24)	4 (16)	6 (24)	–
Aspirin	17 (68)	18 (72)	11 (44)	–

* $p < 0,5$ naspram SAP; [†] $p < 0,05$; [‡] $p < 0,01$ naspram kontrole

AIM – akutni infarkt miokarda; NAP – nestabilna angina pektoris; SAP – stabilna angina pektoris; BMI – *body mass index*

Tabela 2

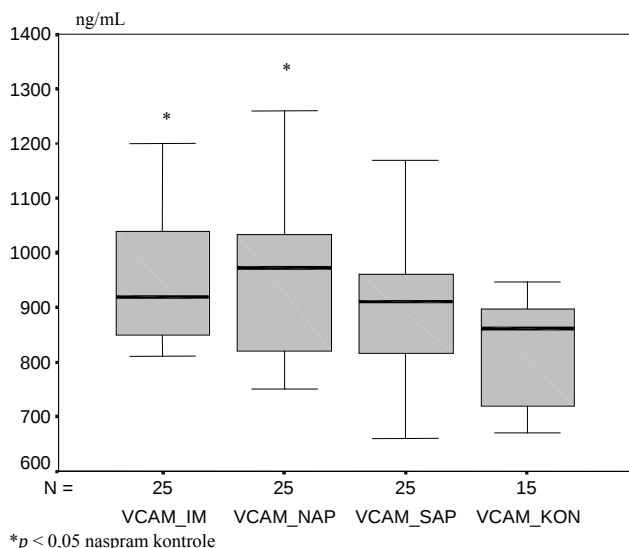
Vrednosti sistolnog (sisTA) i dijastolnog (dijTA) krvnog pritiska i pokazatelja lipidnog statusa

Parametri	Grupe ispitanika			
	AMI	NAP	SAP	Kontrola
sisTA (mmHg)	135 $\pm$ 5,1	140 $\pm$ 6,4	139 $\pm$ 4,3	135 $\pm$ 3,2
dijTA (mmHg)	85 $\pm$ 6,2	87 $\pm$ 5,3 [‡]	83 $\pm$ 2,7	80 $\pm$ 2,4
Holesterol (mmol/L)	6,1 $\pm$ 1,2 [*]	5,7 $\pm$ 1,26	5,4 $\pm$ 1,2	4,8 $\pm$ 0,8
Trigliceridi (mmol/L)	2,62 $\pm$ 1,0 [*]	2,3 $\pm$ 0,8	1,6 $\pm$ 0,7	1,5 $\pm$ 0,9

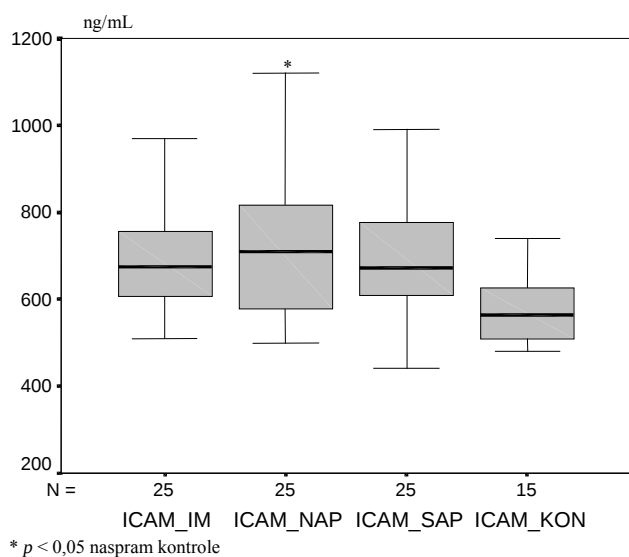
Podaci su predstavljani kao srednja vrednost $\pm$ SD

* $p < 0,05$ naspram SAP i kontrole; [†] $p < 0,1$; [‡] $p < 0,05$ naspram kontrole

AIM – akutni infarkt miokarda; NAP – nestabilna angina pektoris; SAP – stabilna angina pektoris



Sl. 1 – Boksplot prikaz serumskih koncentracija vaskularnog ćelijskog adhezivnog molekula-1 kod bolesnika sa infarktom miokarda (VCAM_IM), nestabilnom anginom pektoris (VCAM_NAP), stabilnom anginom pektoris (VCAM_SAP) i u kontrolnoj grupi (VCAM_KON). Boksplotovi pokazuju interkvartilni opseg (25–75 percentil), centralnu liniju medijanu, opseg i ekstremne vrednosti individualnih varijabli



Sl. 2 – Boksplot prikaz serumskih koncentracija intercelularni ćelijski adhezivni molekul-1 kod bolesnika sa infarktom miokarda (ICAM_IM), nestabilnom anginom pektoris (ICAM_NAP), stabilnom anginom pektoris (ICAM_SAP) i u kontrolnoj grupi (ICAM_KON). Boksplotovi pokazuju interkvartilni opseg (25–75 percentil), centralnu liniju medijanu, opseg i ekstremne vrednosti individualnih varijabli

Diskusija

Ispitivane grupe bolesnika nisu se značajnije razlikovale prema polnoj distribuciji, prosečnoj starosti, trajanju KB i stepenu gojaznosti (tabela 1). Hipertenzija i dijabetes meli-

tus tip 2 češće su kod bolesnika sa KB nego kod kontrolne grupe, što je u skladu sa činjenicom da bolesnici na primarnoj i sekundarnoj prevenciji KB često imaju veći broj međusobno povezanih faktora rizika koji se prezentuju kao kardiometabolički sindrom. Ovi udruženi faktori rizika vode razvoju ateroskleroze i dijabetes melitusa tip 2 i imaju direktan uticaj na pojavu aterogene dislipidemije, hipertenzije, hiperglikemije sa potenciranjem proinflamacijskog i protrombotičkog stanja²¹. Treba napomenuti da su plazmatske koncentracije adhezivnih molekula i drugih markera inflamacije povišene kod bolesnika sa hipertenzijom, ali je prema rezultatima „NHANES“ studije najjača povezanost registrovana između hipertenzije, dijabetes melitusa tip 2 i gojaznosti^{22, 23}.

Positivna porodična anamneza nezavisan je faktor rizika od razvoja KB kod muškaraca pre 55. i žena pre 65. godine²⁴. Ispitivanjem je pokazana slična relacija pozitivne porodične anamneze za KB sa velikom prevalencijom u grupi sa SAP i znatno češća kod AIM i NAP u odnosu na kontrolu.

Učestalost pušenja bila je približno slična u svim ispitivanim grupama, osim nešto niže učestalosti u grupi sa AIM koja je najverovatnije posledica nešto bolje saradnje ovih bolesnika u procesu prestanka pušenja (tabela 1). Pušenje predstavlja značajan samostalni faktor rizika od pojave kardiovaskularnih oboljenja, i udruženo je sa hroničnom inflamacijom. Čak i umereno često pušenje dovodi do aktivacije monocita i povećanja endotelne ekspresije adhezivnih molekula, što za posledicu ima ubranu transendotelnu migraciju i razvoj ateroskleroze²⁵. Slični rezultati potvrđeni su i kod bolesnika sa stabilnom formom koronarne bolesti²⁶.

U ovom istraživanju proučavana su dva različita solubilna adhezivna molekula iz grupe superfamilije imunoglobulinskih gena. Pokazano je da se koncentracija VCAM-1 molekula ne razlikuje značajnije između bolesnika sa različitim kliničkim prezentacijama koronarne bolesti. Nešto viši nivo nađen je kod bolesnika sa AIM i NAP u odnosu na grupu sa SAP, ali bez postizanja statistički značajnije razlike. Međutim, vrednost VCAM-1 bila je značajno viša u svim ovim grupama u odnosu na kontrolu (slika 1). Ovo je u skladu sa nalazima većeg broja studija koje iznose podatak da koncentracija sVCAM-1 i sICAM-1 raste kod bolesnika sa koronarnom bolešću nezavisno od kliničke slike²⁷. Vrednosti oba adhezivna molekula sICAM-1 i sVCAM-1 značajno su više kod bolesnika sa anginom pektoris nego kod zdravih osoba²⁸. Slična relacija postoji i kod bolesnika sa AIM kod kojih visok nivo VCAM-1 može biti rezultat leukocitima posredovanog miokardnog oštećenja koje prati ishemiju i nekrozu²⁸.

Značaj povišene ekspresije VCAM-1 kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom ogleda se u postojanju povećanog rizika od nastanka naknadnih kardiovaskularnih događaja u poređenju sa bolesnicima koji su imali niže nivoe VCAM-1¹⁶. Osim toga, pokazano je da je serumski nivo VCAM-1 jako povezan sa budućim kardiovaskularnim događajem i kod bolesnika sa dokumentovanim koronarnom bolešću²⁹. Ovo pokazuje da koncentracija VCAM-1 molekula nije dobar marker kliničkog ispoljavanja KB, ali njegove visoke vrednosti u ispitivanoj grupi mogu da ukažu na vi-

soki rizik od budućeg kardiovaskularnog događaja, jer je on značajno povezan sa agregacijom i akumulacijom leukocita u intimi krvnih sudova³⁰.

U sprovedenom istraživanju nije bilo signifikantne razlike u nivoima ICAM-1 između grupa bolesnika sa različitim kliničkim ispoljavanjem KB. Međutim, sve grupe bolesnika imale su visok nivo ICAM-1 u poređenju sa kontrolom (slika 2). Porast nivoa ICAM-1 kod bolesnika sa koronarnom bolešću, koji navode i drugi autori³¹, u skladu je sa nalazima dobijenim u ovoj studiji. U nekim studijama, sICAM-1 i sVCAM-1 pokazali su značajnu prediktivnu vrednost za pojavu naknadnih koronarnih događaja kod bolesnika sa simptomatskom koronarnom bolešću³². Ova povezanost postoji i u populaciji dijabetičara, pri čemu vrednosti ICAM-1 nisu direktno povezane sa stepenom glikoregulacije³³.

Objašnjenje za slične nivoe ICAM-1 u akutnom koronarnom sindromu i stabilnoj angini pectoris daju Poston i sar.³⁴ koji su našli da se ICAM-1 ispoljava na površini endotelnih ćelija u ranoj leziji u istom opsegu, kao i u već razvijenoj leziji. Ovo je u saglasnosti sa rezultatima nađenim u našem istraživanju, gde nije pokazana značajna razlika između grupa bolesnika sa AIM, NAP i SAP, jer NAP i SAP bolesnici mogu veoma često imati veći stepen izraženosti aterosklerotskih promena od AIM bolesnika. Zbog toga, nivo

ICAM-1 može služiti kao osetljivi marker postojanja niskog stepena vaskularne inflamacije koronarnih arterija i rizika od nastanka kardiovaskularnih komplikacija³³. Međutim, zbog velike razlike u izraženosti aterosklerotskih promena u različitim kliničkim oblicima KB, ICAM-1 nema adekvatnu vrednost u diferencijaciji ovih stanja i merenju aktivnosti bolesti.

Ergometrija kojom je potvrđivano prisustvo koronarne bolesti može često biti lažno pozitivna, tako da neki „bolesnici“ uvršćeni u SAP grupu nemaju ishemijsku. Činjenica da stepen aterosklerotskih promena na koronarnim arterijama ne korelira uvek sa kliničkim ispoljavanjem KB ukazuje da izostanak uvida u koronarografski nalaz predstavlja važno ograničenje studije.

Zaključak

Porast adhezivnih molekula kao markera oštećenja endotela inflamcijom, ukazuje na značaj inflamcijskih procesa u razvoju ateroskleroze i kliničkom ispoljavanju koronarne bolesti.

Određivanje serumskih koncentracija ICAM-1 i VCAM-1 koristan je pokazatelj prisustva aterosklerotskih promena, ali ne i težine kliničkog ispoljavanja koronarne bolesti.

L I T E R A T U R A

- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115–26.
- Patel S, Celermajer DS, Bao S. Atherosclerosis-underlying inflammatory mechanisms and clinical implications. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40(4): 576–80.
- Zhou X, Nicoletti A, Elhage R, Hansson GK. Transfer of CD4(+) T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice. *Circulation* 2000; 102(24): 2919–22.
- Nyström T, Nygren A, Sjöholm A. Increased levels of tumour necrosis factor- α (TNF- α) in patients with Type II diabetes mellitus after myocardial infarction are related to endothelial dysfunction. *Clin Sci* 2006; 110(6): 673–81.
- Desideri G, Ferri C. Endothelial activation. Sliding door to atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2005; 11(17): 2163–75.
- Tan P, Lusinskas FW, Homer-Vanniasinkam S. Cellular and molecular mechanisms of inflammation and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17(5): 373–89.
- Chamoun F, Burne M, O'Donnell M, Rabb H. Pathophysiologic role of selectins and their ligands in ischemia reperfusion injury. *Front Biosci* 2000; 5: E103–9.
- Montoya MC, Lusinskas FW, del Pozo MA, Aragonés J, de Landázuri MO. Reduced intracellular oxidative metabolism promotes firm adhesion of human polymorphonuclear leukocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Eur J Immunol* 1997; 27(8): 1942–51.
- Postadzhiyan AS, Tzontcheva AV, Kebayov I, Finkov B. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and their association with clinical outcome, troponin T and C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes. *Clin Biochem* 2008; 41(3): 126–33.
- Leeuwenberg JF, Smeets EF, Neefjes JJ, Shaffer MA, Cineke T, Jeunhomme TM, et al. E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro. *Immunology* 1992; 77(4): 543–9.
- Nakai K, Itoh C, Kawazoe K, Miura Y, Sotoyanagi H, Hotta K, et al. Concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) correlated with expression of VCAM-1 mRNA in the human atherosclerotic aorta. *Coron Artery Dis* 1995; 6(6): 497–502.
- Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001; 107(10): 1255–62.
- Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation* 2005; 112(7): 976–83.
- Luc G, Arveiler D, Evans A, Aumont P, Ferrieres J, Bard JM, et al. PRIME Study Group. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and incident coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2003; 170(1): 169–76.
- O'Malley T, Ludlam CA, Riemersma RA, Fox KA. Early increase in levels of soluble inter-cellular adhesion molecule-1 (sICAM-1); potential risk factor for the acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2001; 22(14): 1226–34.
- Mulvihill NT, Foley JB, Murphy RT, Curtin R, Crean PA, Walsh M. Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules. *Heart* 2001; 85(6): 623–7.
- Parker C 3rd, Vita JA, Freedman JE. Soluble adhesion molecules and unstable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001; 156(2): 417–24.
- Lin CP, Lin WT, Leu HB, Wu TC, Chen JW. Differential mononuclear cell activity and endothelial inflammation in coronary artery disease and cardiac syndrome X. *Int J Cardiol* 2003; 89(1): 53–62.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarc-

- tion. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28(20): 2525–38.
20. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buzzman P, Camici PG, Crea F, et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27(11): 1341–81.
21. Ashen MD. Management of Cardiometabolic Syndrome in the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *JNP* 2008: 673–9.
22. Parisis JT, Venetsanou KF, Mentzidakis DG, Kalantzi MV, Georgopoulou MV, Chrisopoulos N, et al. Plasma levels of soluble cellular adhesion molecules in patients with arterial hypertension. Correlations with plasma endothelin-1. *Eur J Intern Med* 2001; 12(4): 350–56.
23. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg* 2008; 207(6): 928–34.
24. Dai YX, Zhang SY, Tian R, Chen LF, Zhu WL. Clinical manifestations of young and aged patients with coronary artery disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2008; 36(7): 586–9. (Chinese)
25. Bergmann S, Siekmeier R, Mix C, Jaross W. Even moderate cigarette smoking influences the pattern of circulating monocytes and the concentration of sICAM-1. *Respir Physiol* 1998; 114(3): 269–75.
26. Mizja-Stec K, Zaborska-Markiewicz B, Gasior Z. Cigarette smoking and inflammatory indices in coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2004; 93(2-3): 169–74.
27. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352(1): 20–8.
28. Güray U, Erbay AR, Güray Y, Yılmaz MB, Boyacı AA, Sasmaz H, et al. Levels of soluble adhesion molecules in various clinical presentations of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2004; 96(2): 235–40.
29. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104(12): 1336–42.
30. O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, Allen MD, Alpers CE. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 1996; 93(4): 672–82.
31. O'Malley T, Ludlam CA, Riemersma RA, Fox KA. Early increase in levels of soluble inter-cellular adhesion molecule-1 (sICAM-1); potential risk factor for the acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2001; 22(14): 1226–34.
32. Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger M, Heimbürger O. Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in pre-dialysis patients: association with malnutrition, inflammation, and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(10): 1624–30.
33. Jude EB, Douglas JT, Anderson SG, Young MJ, Boulton AJ. Circulating cellular adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, P- and E-selectin in the prediction of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Eur J Intern Med* 2002; 13(3): 185–89.
34. Poston RN, Haskard DO, Coucher JR, Gall NP, Johnson-Tidey RR. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 1992; 140(3): 665–73.

Rad primljen 17. VII 2008.