

Stężenia metaloproteinaz macierzy 2 i 9 oraz ich inhibitorów tkankowych 1 i 2 w krążeniu wieńcowym i obwodowym u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową

Joanna Dudziak¹, Władysław Sinkiewicz¹, Wojciech Wróbel¹, Jacek Kubica²,
Marek Koziński², Magdalena Żbikowska-Gotz³ i Ewa Socha³

¹II Katedra i Klinika Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego nr 2

Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²I Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego nr 1

Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Wstęp: Rola zaburzenia równowagi w procesach produkcji i degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej w patogenezie choroby niedokrwiennej serca, ze szczególnym uwzględnieniem ostrych zespołów wieńcowych, jest ostatnio tematem wielu naukowych dociekań. Celem niniejszej pracy była ocena stężenia metaloproteinaz 2 i 9 (MMP-2, MMP-9) oraz tkankowych inhibitorów metaloproteinaz 1 i 2 (TIMP-1, TIMP-2) w krążeniu wieńcowym oraz obwodowym u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i w grupie kontrolnej.

Metody: Badaniem objęto 25 pacjentów z dławicą piersiową w II i III klasie według CCS poddanych koronarografii z powodu nieskuteczności farmakoterapii. Stężenie MMP-2, MMP-9 oraz TIMP-1 i TIMP-2 oznaczano w osoczu krwi pobranej z krążenia wieńcowego z okolicy blaszki miażdżycowej oraz z żyły obwodowej. Grupę kontrolną stanowiło 16 osób z dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej, bez zmian miażdżycowych w badaniu koronarograficznym, poddanych takim samym procedurom.

Wyniki: Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w stężeniu MMP-2 i MMP-9 oraz ich inhibitorów tkankowych TIMP-1 i TIMP-2 w krążeniu wieńcowym i obwodowym między grupą badaną i kontrolną. Stężenia metaloproteinaz i ich inhibitorów w osoczu krwi pobieranej z okolicy blaszek miażdżycowych nie różniły się także zasadniczo od stężenia obserwowanego w krwi obwodowej.

Wnioski: Choroba wieńcowa o stabilnym przebiegu nie wiąże się z nadmierną degradacją macierzy zewnątrzkomórkowej, wyrażoną zmianami w stężeniach metaloproteinaz 2 i 9 oraz ich tkankowych inhibitorów. (Folia Cardiologica Excerpta 2009; 4, 4: 225–231)

Słowa kluczowe: stabilna dławica piersiowa, metaloproteinazy, tkankowe inhibitory metaloproteinaz

Wstęp

Metaloproteinazy macierzy (MMPs, *matrix metalloproteinases*), zwane także matriksynami, to rodzina enzymów składająca się z ponad 20 zależnych od cynku endopeptydaz zdolnych do rozkładu niemal wszystkich składników macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM, *extracellular matrix*) [1]. System regulujący jakościowo i ilościowo skład macierzy, do którego należą metaloproteinazy, jest niezwykle złożony, a od jego prawidłowego funkcjonowania zależy sprawność licznych procesów fizjologicznych, takich jak embriogeneza, migracja komórek, resorpcja tkanek i gojenie ran. Nieprawidłowa regulacja ekspresji MMPs odgrywa natomiast istotną rolę w patologii i została opisana między innymi w zapaleniach stawów, remodelingu mięśnia sercowego i naczyń, miażdżycy, a także w patogenezie przerzutów nowotworowych [2]. W ostatnich latach w piśmiennictwie światowym pojawiły się liczne doniesienia wskazujące na kluczowe znaczenie przedstawicieli tej grupy enzymów w powstawaniu klinicznie jawnych powikłań miażdżycy. Dysregulacja ekspresji MMPs i ich tkankowych inhibitorów (TIMP, *tissue inhibitors of metalloproteinases*), obserwowana przez wielu badaczy w niestabilnych blaszkach miażdżycowych, może mieć istotne implikacje — zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne. Dotychczas jednoznacznie nie potwierdzono przydatności oznaczania stężenia MMPs i TIMP w osoczu pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

Celem niniejszej pracy była ocena związku między stężeniem metaloproteinaz 2 i 9 (MMP-2, MMP-9) oraz tkankowych inhibitorów metaloproteinaz 1 i 2 (TIMP-1, TIMP-2) w krążeniu wieńcowym i obwodowym u chorych z objawami dławicy piersiowej stabilnej i miażdżycą w proksymalnych odcinkach tętnic wieńcowych, a także u pacjentów bez angiograficznie udokumentowanej miażdżycy. Pobieranie próbek krwi z najbliższego otoczenia blaszki miażdżycowej miało zapewnić indywidualną, przyżyciową ocenę regionalnych zaburzeń obrotu macierzą zewnątrzkomórkową, natomiast jednoczesne oznaczanie wybranych parametrów w osoczu krwi obwodowej powinno umożliwić powiązanie regionalnej dysregulacji metabolizmu macierzy zewnątrzkomórkowej z obwodowym bilansem MMPs/TIMP.

Metody

Pacjenci

W badaniu udział wzięło 41 osób, z czego 25 pacjentów (8 kobiet i 17 mężczyzn) w wieku 34–

–80 lat stanowiło grupę badaną, zaś 16 osób (6 kobiet i 10 mężczyzn) w wieku 48–74 lat — grupę kontrolną.

Do grupy badanej włączono pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową w klasie II/III CCS (*Canadian Cardiology Society*), potwierdzoną podczas elektrokardiograficznego testu wysiłkowego, skierowanych ze względu na nieskuteczność farmakoterapii do diagnostyki inwazyjnej, u których stwierdzono co najmniej 50-procentowe zwężenie oceniane metodą angiografii ilościowej (QCA, *quantitative coronary angiography*) proksymalnego segmentu tętnicy wieńcowej, będące przyczyną czynnego niedokrwienia. Na podstawie obrazu klinicznego i angiograficznego chorych zakwalifikowano do angioplastyki wieńcowej.

W grupie kontrolnej znalazły się osoby z objawami stabilnej choroby wieńcowej potwierdzonej podczas elektrokardiograficznego testu wysiłkowego, ze względu na nieskuteczność farmakoterapii skierowane do diagnostyki inwazyjnej, u których stwierdzono brak zmian w nasierdziowych odcinkach tętnic wieńcowych.

Wszyscy chorzy włączeni do grupy badanej otrzymywali przez długi czas kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg, beta-adrenolityk, inhibitor konwertazy angiotensyny oraz statynę. Kryteria wykluczenia z badania stanowiły: ostry zespół wieńcowy, przebyty w ciągu ostatniego roku zawał serca lub udar mózgu, niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, cukrzyca, przewlekłe choroby zapalne i nowotworowe.

Ocena kliniczna, koronarografia i pobieranie krwi

Po przyjęciu do szpitala wykonywano badanie przedmiotowe i podmiotowe, elektrokardiogram spoczynkowy oraz rutynowe badania laboratoryjne, obejmujące między innymi oznaczanie stężenia kreatyniny oraz glikemii na czczo. W dniu koronarografii pacjenci pozostawali na czczo od rana. Po wyrażeniu świadomej zgody na udział w badaniu chorzy trafiali do pracowni angiografii i hemodynamiki, w której z obwodowego dostępu żylnego w obrębie dołu łokciowego pobierano od nich około 10 ml krwi do dwóch heparynizowanych probówek systemu Vacutainer umieszczonych w lodzie. Następnie w obrębie prawej lub lewej okolicy pachwinowej poniżej więzadła pachwinowego nakłuwno tętnicę udową, do której po przewodniku i rozszerzaczku wprowadzano koszulkę naczyniową w rozmiarze 6 F. Po przepłukaniu koszulki naczyniowej 5–8 ml 0,9-procentowego roztworu NaCl za pomocą 170-centymetrowego przewodnika 0,035" wprowadzano do proksymalnego odcinka tętnicy głównej cewnik

5–6 F, którym intubowano ujęście tętnicy wieńcowej. Po podaniu 8–10 ml kontrastu oceniano anatomię drzewa wieńcowego z pomiarem wielkości stenozy metodą QCA. Cewnik następnie przepłukiwano 8–10 ml 0,9-procentowego roztworu NaCl i po odciążeniu 20 ml krwi pobierano do dwóch heparynizowanych, umieszczonych w lodzie probówek Vacutainer 10 ml krwi tętniczej z proksymalnego odcinka tętnicy wieńcowej. Następnie kontynuowano procedurę koronarografii lub angioplastyki w zakresie niezbędnym dla procesu diagnostycznego i terapeutycznego u danego chorego.

Pobraną krew wirowano następnie przez 20 minut z szybkością 3000 obrotów na minutę, w temperaturze 4°C, a uzyskane osocze ubogopłytkowe porcjowano do probówek typu Eppendorf i zamrażano w temperaturze –80°C do czasu wykonania oznaczeń.

Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną *Collegium Medicum* w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Metodyka oznaczania osoczowego stężenia MMP-2, MMP-9, TIMP-1 i TIMP-2

Wszystkie oznaczenia wykonano przy użyciu zestawów testów immunoenzymatycznych (ELISA) Quantikine firmy R&D Systems. Minimalne stężenia wykrywane za pomocą zastosowanych oznaczeń wyniosły odpowiednio: 0,156 ng/ml dla MMP-9; 0,16 ng/ml dla MMP-2; 0,18 ng/ml dla TIMP-1 oraz 0,011 ng/ml dla TIMP-2.

Analiza statystyczna

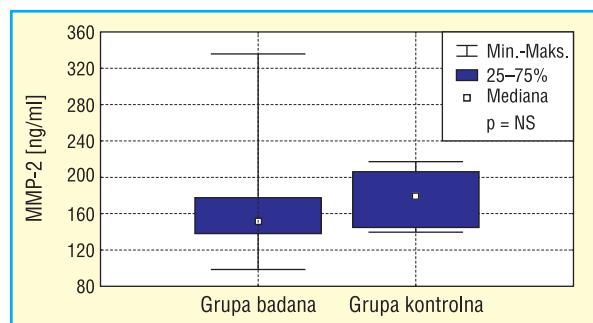
Dla różnych prób wyznaczano wartości podstawowych statystyk. W związku z faktem występowania innego niż normalny rozkładu badanych parametrów, wyznaczono medianę, kwartył dolny i kwartył górny. W celu porównania dwóch prób zastosowano test *U* Manna-Whitneya, nieparametryczny odpowiednik testu *t*-Studenta. W przypadku porównywania wielu niezależnych prób zastosowano test ANOVA rang Kruskala-Wallisa, który jest nieparametrycznym odpowiednikiem jednoczynnikowej analizy wariancji. Do porównania prób zależnych użyto testu Wilcoxon. We wszystkich analizach wartość 0,05 przyjęto za znamienne statystycznie współczynnik istotności. Wyniki oznaczeń opracowano przy użyciu programu Statistica 6.0 firmy StatSoft.

Wyniki

Wszystkie osoby uczestniczące w badaniu spełniały kryteria włączenia i nie spełniały kryteriów

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanych

Płeć	n	Liczba zwężonych naczyń	n	Klasa CCS	n
K	8	1	7	II	13
M	17	3	15	III	12



Rycina 1. Stężenie MMP-2 w tętnicach wieńcowych w grupie badanej i grupie kontrolnej

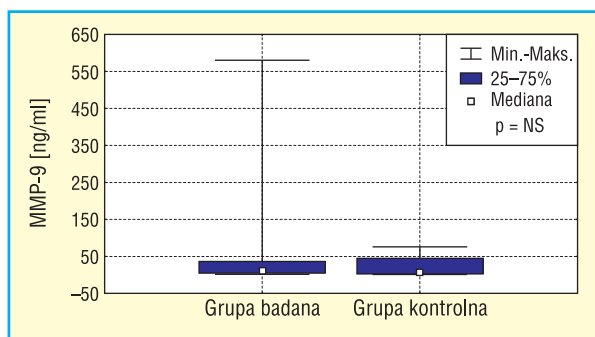
wykluczenia. Średnia wieku grupy badanej wyniosła $65,6 \pm 10,4$ roku, a grupy kontrolnej — $61,1 \pm 9,1$ roku. Średnia wartość wskaźnika masy ciała w grupie kontrolnej wyniosła $29,3 \pm 4,4$ m²/kg, natomiast w grupie badanej — $27,6 \pm 5,0$ m²/kg. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Charakterystykę kliniczną badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

Stężenia MMP-2 i 9 oraz tkankowych inhibitorów MMP-1 i MMP-2 w osoczu krwi pobranej z krążenia wieńcowego i obwodowego, zarówno w grupie badanej, jak i w kontrolnej miały rozkład niezgodny z rozkładem normalnym. Dla wszystkich parametrów wyznaczono mediany oraz wartości dolnego i górnego kwartyła.

Metaloproteinazy

Stężenie MMP-2 i MMP-9 w osoczu krwi pobieranej z okolicy blaszek miażdżycowych w proksymalnych odcinkach naczyń wieńcowych nie różniło się istotnie między grupą badaną a grupą kontrolną (ryc. 1, 2).

Podobnie, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między stężeniem MMP-2 i MMP-9 w krążeniu wieńcowym i w osoczu krwi pobranej z obwodowego dostępu żylnego zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. Na stężenie badanych parametrów nie wpływały też klasa CCS ani liczba



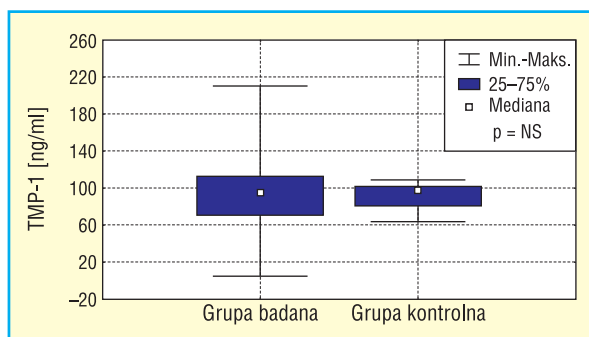
Rycina 2. Stężenie MMP-9 w tętnicach wieńcowych w grupie badanej i grupie kontrolnej

naczyń, w których potwierdzono angiograficznie obecność blaszek miażdżycowych. Nie zaobserwowano także różnic w stężeniu MMP-2 i MMP-9 zależnych od płci, wieku czy wskaźnika masy ciała (tab. 2, 3).

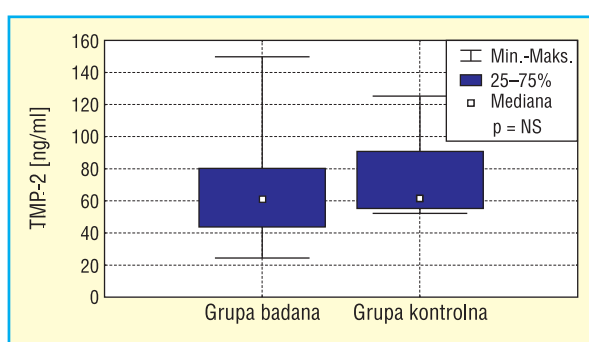
Tkankowe inhibitory metaloproteinaz

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między stężeniem TIMP-1 i TIMP-2 w krążeniu wieńcowym u chorych z miażdżycą w proksymalnych odcinkach tętnic wieńcowych i u pacjentów z grupy kontrolnej (ryc. 3, 4).

Między obiema grupami nie było także różnicy w zakresie stężeń tkankowych inhibitorów metaloproteinaz oznaczanych w krwi obwodowej. Stężenie TIMP-1 i TIMP-2 w osoczu krwi pobieranej z tętnic wieńcowych nie różniło się także istotnie statystycznie od stężenia obu badanych parametrów w krwi obwodowej zarówno w grupie chorych



Rycina 3. Stężenie TIMP-1 w tętnicach wieńcowych w grupie badanej i grupie kontrolnej



Rycina 4. Stężenie TIMP-2 w tętnicach wieńcowych w grupie badanej i grupie kontrolnej

z miażdżycą, jak i u pacjentów z grupy kontrolnej (tab. 4, 5). Ponadto nie odnotowano zależności między liczbą zwężonych naczyń, klasą CCS oraz wartością wskaźnika masy ciała a obwodowym i wieńcowym stężeniem TIMP-1 i TIMP-2.

Tabela 2. Osoczowe stężenie MMP-2 i MMP-9 w krążeniu wieńcowym i obwodowym w grupie badanej (n = 25); p = NS

Zmienna [ng/ml]	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył
MMP-2, krążenie wieńcowe	154,9	144,4	177,8
MMP-2, krążenie obwodowe	151,7	137,7	177,5
MMP-9, krążenie wieńcowe	12,0	4,6	35,3
MMP-9, krążenie obwodowe	16,3	6,1	43,9

Tabela 3. Osoczowe stężenie MMP-2 i MMP-9 w krążeniu wieńcowym i obwodowym w grupie kontrolnej (n = 16); p = NS

Zmienna [ng/ml]	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył
MMP-2, krążenie wieńcowe	162,2	152,3	212,4
MMP-2, krążenie obwodowe	179,0	144,6	206,0
MMP-9, krążenie wieńcowe	15,9	13,4	44,3
MMP-9, krążenie obwodowe	32,8	25,9	59,1

Tabela 4. Osoczowe stężenie TIMP-1 i TIMP-2 w krążeniu wieńcowym i obwodowym w grupie badanej (n = 25); p = NS

Zmienna [ng/ml]	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył
TIMP-1, krążenie wieńcowe	95,3	70,5	112,7
TIMP-1, krążenie obwodowe	84,7	61,9	71,8
TIMP-2, krążenie wieńcowe	61,2	43,5	80,3
TIMP-2, krążenie obwodowe	68,4	50,6	80,9

Tabela 5. Osoczowe stężenie TIMP-1 i TIMP-2 w krążeniu wieńcowym i obwodowym w grupie kontrolnej (n = 16); p = NS

Zmienna [ng/ml]	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył
TIMP-1, krążenie wieńcowe	97,5	80,9	102,1
TIMP-1, krążenie obwodowe	89,2	68,8	96,7
TIMP-2, krążenie wieńcowe	61,4	55,1	90,8
TIMP-2, krążenie obwodowe	73,7	64,2	92,1

Dyskusja

Opisy podwyższonego osoczowego i okołoblaszkowego stężenia MMP-9 i MMP-2 dotyczą głównie sytuacji klinicznych z potwierdzoną niestabilnością blaszki miażdżycowej. W 2004 roku Kai i wsp. [3] opisali 3-krotnie wyższe stężenia MMP-9 u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową (UA, *unstable angina*) w stosunku do grupy kontrolnej. Wśród pacjentów z ostrym zawałem serca (AMI, *acute myocardial infarction*) stężenie MMP-9 było natomiast 2-krotnie wyższe niż u osób zdrowych. Jednocześnie badacze obserwowali 2-krotny wzrost osoczowego stężenia MMP-2 w grupie pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (UA + AMI). Pomiarów dokonywano przy przyjęciu do szpitala, przed wdrożeniem jakiegokolwiek leczenia [3]. Podobne zmiany odnotowali także Manginas i wsp. [4] w populacji składającej się z 53 osób z UA, 15 osób z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*) oraz 34 osób ze stabilną dławicą piersiową. Najwyższe stężenia MMP-9 zaobserwowano w grupie NSTEMI i UA. W badaniach własnych nie odnotowano podwyższenia stężenia metaloproteinaz ani w krążeniu wieńcowym, ani we krwi pobieranej z żyły obwodowej. Grupę badaną stanowili jednak chorzy bez klinicznie jawnej niestabilności wieńcowej.

Wyniki niektórych badań kwestionują możliwość wzrostu obwodowego stężenia metaloproteinaz w odpowiedzi na niestabilność blaszki miażdżycowej w tętnicach wieńcowych. Robertson i wsp. [5] opisali miejscowy wzrost stężenia MMP-9 w naczy-

niach wieńcowych w trakcie zabiegu angioplastyki w ostrych zespołach wieńcowych. Lokalnie podwyższonemu stężeniu MMP-9 nie towarzyszył wzrost stężenia we krwi pobranej z żyły obwodowej. Podobne obserwacje dotyczą miażdżycy w tętnicach szyjnych. Tziakas i wsp. [6] oceniali osoczowe i śródblaszkowe stężenie MMP-2 i MMP-9 u chorych poddanych endarterektomii szyjnej. Mimo podwyższonych stężeń obu enzymów w blaszkach z histologicznie potwierdzoną obecnością krwotoku badacze nie zaobserwowali różnic w osoczowym stężeniu MMPs między chorymi ze zmianami stabilnymi i niestabilnymi. Nieliczne doniesienia dotyczące stężeń metaloproteinaz w stabilnej dławicy piersiowej są także kontrowersyjne. Tayebjee i wsp. [7] opisali podwyższone stężenie MMP-9 w osoczu krwi obwodowej u 204 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Badacze nie stwierdzili korelacji między zaawansowaniem miażdżycy w tętnicach wieńcowych a stężeniem metaloproteinazy. W tym samym badaniu odnotowano także podwyższone stężenie TIMP-2, ale nie TIMP-1 u chorych ze stabilną dławicą piersiową. Sprzeczne z powyższymi obserwacjami są wyniki badań Higo i wsp. [8], w których stwierdzono podwyższone stężenia MMP-9 w krążeniu wieńcowym u pacjentów poddanych angioplastyce z powodu ostrych zespołów wieńcowych. Stężenie MMP-9 w okolicy blaszek w tętnicach wieńcowych u chorych z dławicą stabilną mieściło się w granicach normy. Dostępne dane pochodzące z badań klinicznych w większości wskazują na związek niestabilności blaszki miażdżycowej z podwyższonym stężeniem MMP-9. Rola

MMP-2 jest mniej udokumentowana. W badaniach własnych, podobnie jak w niektórych badaniach opisywanych w niniejszej pracy, nie stwierdzono podwyższonego stężenia MMP-2 ani MMP-9, zarówno we krwi pobranej z okolicy blaszki miażdżycowej, jak i we krwi obwodowej u chorych ze stabilną dławicą piersiową w porównaniu z grupą kontrolną. Przyczyną braku różnicy stężeń między grupą badaną i kontrolną, a także między krążeniem wieńcowym i obwodowym mógł być brak niestabilności blaszki, a w konsekwencji także brak nasilenia procesów związanych z degradacją macierzy zewnątrzkomórkowej, które mogłyby znaleźć odzwierciedlenie w podwyższonych stężeniach metaloproteinaz. Najprawdopodobniej również brak klinicznej, a więc także morfologicznej destabilizacji blaszki odpowiadał za brak znamienych różnic osoczowego stężenia inhibitorów metaloproteinaz.

W badaniu własnym nie zaobserwowano różnic w stężeniach zarówno TIMP-1, jak i TIMP-2 między grupą ze stabilną chorobą wieńcową i grupą kontrolną. Nie odnotowano także różnicy stężenia obu inhibitorów między osoczem krwi pobranej z okolicy blaszki miażdżycowej a krążeniem obwodowym. Podobnie jak w przypadku metaloproteinaz, także badania oceniające stężenia ich inhibitorów w grupach chorych ze stabilnymi i niestabilnymi zmianami miażdżycowymi dostarczają sprzecznych wyników. Obniżone stężenia TIMP-1 i TIMP-2 opisywano u pacjentów z blaszkami miażdżycowymi w zakresie tętnic szyjnych wewnętrznych, zaklasyfikowanymi jako niestabilne na podstawie wyniku badania ultrasonograficznego [9]. Obniżenie stężeń inhibitorów metaloproteinaz w połączeniu z obserwowanymi w tym badaniu podwyższonymi stężeniami metaloproteinaz może wskazywać na zaburzenie równowagi procesów proteolitycznych i nadmierne nasilenie degradacji macierzy pozakomórkowej, prowadzące do destabilizacji blaszki poprzez osłabienie pokrywy włóknistej. Fiotti i wsp. [10] opisali natomiast podwyższoną ekspresję TIMP-1 w próbkach niestabilnej blaszki miażdżycowej uzyskanej w czasie angioplastyki z dystalną protekcją wykonywanej u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi. Związek niestabilnej blaszki w ultrasonograficznym badaniu wewnątrzwieńcowym z podwyższonym stężeniem TIMP-1 w osoczu krwi pobranej z okolicy zmiany wykazano także w badaniach, które przeprowadzili Zhang i wsp. [11] oraz Inokubo i wsp. [12]. Badaniem oceniającym zarówno stężenie metaloproteinaz, jak i ich inhibitora jest praca, której autorami byli Tziakas i wsp. [13] i w której dokonano seryjnych pomiarów między innymi

MMP-2 i MMP-9 oraz TIMP-1 w grupie osób z ostrymi zespołami wieńcowymi (AMI + UA). Wśród pacjentów z zawałem serca zaobserwowano wyższe niż w grupie kontrolnej stężenia MMP-2, MMP-9 oraz TIMP-1. Podwyższone stężenia metaloproteinaz utrzymywały się do 30 dni od początku wystąpienia objawów. Według badaczy mogło to wskazywać na udział MMPs nie tylko w destabilizacji blaszki, ale także w innych istotnych procesach obejmujących na przykład pozawałowy remodeling lewej komory. Szczytowe stężenia TIMP-1 w grupie AMI obserwowano w 1. dobie, natomiast najwyższe stężenia MMP-9 i MMP-1 — w dobie 0. [13]. We wspomnianym już badaniu Manginasa i wsp. [4] nie odnotowano natomiast żadnej różnicy w osoczym stężeniu TIMP-1 między chorymi ze stabilną dławicą piersiową, z UA oraz pacjentami z ostrym zawałem serca.

W literaturze brakuje doniesień dotyczących zmian w zakresie tkankowych inhibitorów metaloproteinaz w populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową. Wyniki badań w populacji pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi również nie są jednoznaczne. Przyczyną takiej sytuacji może być fakt powszechnego występowania zarówno metaloproteinaz, jak i ich inhibitorów w niemal wszystkich rodzajach tkanek. Osoczowe stężenie TIMP i MMP jest więc wypadkową wielu regionalnych procesów regulacyjnych, co nie ułatwia sformułowania jednoznacznych wniosków. Wyniki obserwacji autorów wskazują, że stabilna blaszka miażdżycowa z niewielką aktywacją obrotu macierzą zewnątrzkomórkową może nie mieć wpływu nawet na regionalne zmiany w stężeniu MMP i TIMP. Być może dopiero powikłania prowadzące do destabilizacji zmiany wiążą się z nadekspresją metaloproteinaz i zaburzeniem równowagi syntezy i degradacji macierzy.

Podsumowanie

Rola metaloproteinaz MMP-2 i MMP-9 w progresji i powikłaniach miażdżycy jest stosunkowo najlepiej udokumentowana. Brak różnic w ich osoczym stężeniu, a także w stężeniach TIMP-1 i TIMP-2 między pacjentami z dławicą stabilną i osobami z grupy kontrolnej może wskazywać na brak nadmiernej degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej w przebiegu stabilnej dławicy piersiowej. W odniesieniu do tych obserwacji przydatność ewentualnych oznaczeń MMP-2, MMP-9 oraz TIMP-1 i TIMP-2 w procesie diagnostycznym osób z chorobą niedokrwienną serca bez cech ostrego zespołu wieńcowego wydaje się znikoma.

Piśmiennictwo

1. Nagase H., Woessner F. Matrix metalloproteinases. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 21491–21494.
2. Jones C.B., Sane D.C., Herrington D.M. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc. Res.* 2003; 59: 812–823.
3. Kai H., Ikeda H., Yasukawa H. i wsp. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 368–372.
4. Manginas A., Bei E., Chaidaroglou A. i wsp. Peripheral levels of matrix metalloproteinase-9, interleukin-6, and C-reactive protein are elevated in patients with acute coronary syndromes: correlations with serum troponin I. *Clin. Cardiol.* 2005; 28: 182–186.
5. Robertson L., Grip L., Mattsson Hultén L., Hulthe J., Wiklund O. Release of protein as well as activity of MMP-9 from unstable atherosclerotic plaques during percutaneous coronary intervention. *J. Intern. Med.* 2007; 262: 659–667.
6. Tziakas D.N., Lazarides M.K., Tentas I.K. i wsp. Gelatinases (MMP-2 and MMP-9) induce carotid plaque instability but their systemic levels are not predictive of local events. *Ann. Vasc. Surg.* 2005; 19: 529–533.
7. Tayebjee M.H., Lip G.Y., Tan K.T., Patel J.V., Hughes E.A., MacFadyen R.J. Plasma matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, and CD40 ligand levels in patients with stable coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 339–345.
8. Higo S., Uematsu M., Yamagishi M. i wsp. Elevation of plasma matrix metalloproteinase-9 in the culprit coronary artery in patients with acute myocardial infarction: clinical evidence from distal protection. *Circ. J.* 2005; 69: 1180–1185.
9. Sapienza P., di Marzo L., Borrelli V. i wsp. Metalloproteinases and their inhibitors are markers of plaque instability. *Surgery* 2005; 137: 355–363.
10. Fiotti N., Altamura N., Orlando C. i wsp. Metalloproteinases-2, -9 and TIMP-1 expression in stable and unstable coronary plaques undergoing PCI. *Int. J. Cardiol.* 2008; 127: 350–357.
11. Zhang X.W., Ge J.B., Yang J.M. i wsp. Relationship between hs-CRP, proMMP-1, TIMP-1 and coronary plaque morphology: intravascular ultrasound study. *Chin. Med. J.* 2006; 119: 1689–1694.
12. Inokubo Y., Hanada H., Ishizaka H. i wsp. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. *Am. Heart. J.* 2001; 141: 211–217.
13. Tziakas D.N., Chalikias G.K., Parissis J.T. i wsp. Serum profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in patients with acute coronary syndromes. The effects of short-term atorvastatin administration. *Int. J. Cardiol.* 2004; 94: 269–277.