

Biomarkeri utili în diagnosticul diferențial al ischemiei cardiace

1. D-Dimerii (D-dimer)

În timpul procesului de coagulare, trombina convertește fibrinogenul în fibrină solubilă prin îndepărtarea proteolitică atât a fibrinopeptidelor A, cât și a fibrinopeptidelor B. Fibrina solubilă polimerizează spontan, iar regiunile D sunt legate covalent prin legături transversale, printr-un proces care este catalizat de factorul XIIIa. Fibrina este, în cele din urmă, degradată prin intermediul căii fibrinolitice. Plasmina desface legăturile transversale ale fibrinei și eliberează produșii de degradare ai fibrinei sub forma a două molecule D fragmentate legate transversal cu GM de 200 kDa (**D-dimer**).

Valori ridicate ale D-dimerilor circulanți au fost descrise la pacienții cu embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă și coagulare intravasculară diseminată (CID).

2. Peptidul natriuretic de tip B (BNP) este membru al unei clase de hormoni care reglează tensiunea arterială. La om, inima (miocardul ventricular) este sursa principală de BNP circulant. Molecula este eliberată în sânge ca răspuns la presiunea cardiacă crescută. Diferite studii au demonstrat că în stadiile incipiente de ICC se găsesc nivele crescute de BNP circulant. Nivelul BNP din sânge continuă să crească pe măsură ce ICC avansează. În plus, BNP s-a dovedit a fi util ca **indicator prognostic la pacienții cu sindroame coronare acute (SCA)** precum și ca test inițial pentru excluderea IC la pacienți cu dispnee.

3. Biomarkeri ai riscului în bolile cardiovasculare

Proteina C reactivă (CRP, C-reactive protein)

Apartine unei familii de proteine numite pentraxine, fiind formată din 5 subunități polipeptidice neglicozilate identice formate din 206 aminoacizi fiecare, legate noncovalent și aranjate spațial sub formă de disc pentamer. Are o greutate moleculară de 120 kDa și migrează electroforetic în fracțiunea gama-globulinelor.

Face parte din categoria „proteinelor de fază acută” pozitive (proteine plasmatice a căror concentrație crește în cursul „răspunsului de fază acută”). Denumirea inițială de proteină C-reactivă provine de la proprietatea serului bolnavilor cu afecțiuni inflamatorii acute de a precipita polizaharidul C din extractele pneumococice.

CRP se leagă de fosfocolina din membrana celulelor lezate sau moarte sau de pe suprafața unor bacterii, formând un complex care activează sistemul complementului, care facilitează apoi înlăturarea acestora de către fagocite. Acest proces de **acoperire a agenților patogeni cu proteine pentru a stimula fagocitoza** se numește **opsonizare**.

Sinteza hepatică a CRP indusă de IL-6 crește rapid în primele 6 ore de la debutul reacției inflamatorii, concentrația acesteia crescând de până la de 3000 de ori valoarea normală. Este cel mai sensibil marker de fază acută (superior VSH). Valori crescute apar în *inflamațiile acute și cronice, infecții bacteriene, traumatisme severe, intervenții chirurgicale, proliferări neoplazice, infarct miocardic acut*. CRP nu este un indicator specific dar are valoare ca marker general.

În mod normal în sânge se găsesc concentrații minime de CRP, creșterea concentrației fiind caracteristică infecțiilor acute sau inflamației (valori >10 mg/L).

Rolul patogenetic al CRP în bolile cardiovasculare (BCV)

BCV aterosclerotică este un grup de afecțiuni ale inimii și vaselor de sânge cauzate de ateroscleroză, care includ boala coronariană (angină, infarct miocardic acut), boala cerebrovasculară (accident vascular cerebral), boală arterială periferică (disecție de aortă, arteriopatie obliterantă cronică a membrelor inferioare).

Legătura dintre inflamație și ateroscleroză este bine stabilită. Inflamația este element cheie în procesul aterosclerotic și contribuie în toate stadiile acestuia (formarea și creșterea plăcii, ruptura plăcii).

Astfel, este de așteptat ca nivelele serice ale markerilor inflamației să contribuie la stratificarea riscului pacienților candidați la boli cardiovasculare.

În plus, modificări ale stilului de viață – scăderea în greutate, dieta alimentară, exercițiile fizice și oprirea fumatului, împreună cu administrarea de medicamente cum ar fi statinele (inhibitori ai enzimei HMG-CoA reductaza implicată în sinteza colesterolului) determină scăderea valorilor CRP și a riscului cardiovascular.

Testele tradiționale de evaluare a CRP (latex-aglutinare) nu sunt însă suficient de sensibile pentru a detecta nivelele joase ale inflamației, necesare evaluării riscului cardiovascular. Folosirea CRP ca și biomarker al patologiei cardiovasculare a devenit accesibilă atunci când a fost dezvoltat un *nou test CRP de înaltă sensibilitate (hsCRP)*, având ca și principiu de determinare metoda ELISA.

Proteina C reactivă ultrasensibilă (High-Sensitivity C-Reactive Protein, hsCRP)

Se referă de fapt la aceeași CRP descrisă anterior, dar datorită metodelor noi imune ce utilizează anticorpi monoclonali și pot detecta CRP la concentrații mai mici de 1 mg/L a primit numele de hsCRP.

Testarea hsCRP este indicată în determinarea riscului pentru bolile cardiovasculare la pacienții cu risc intermediar (riscul SCORE la 10 ani de 10-20%) de a dezvolta BCV, fără inflamație sau infecție. În funcție de valorile obținute pacienții sunt grupați astfel:

- < 1 mg/L - risc scăzut de a dezvolta boli cardiovasculare
- 1-3 mg/L - risc mediu
- > 3 mg/L - risc înalt
- > 10 mg/L - evaluarea pacientului pentru prezența altor patologii inflamatorii, infecții acute.

Utilitatea clinică a hsCRP:

- **Prevenție primară** a afecțiunilor cardiovasculare la pacienți asimptomatici, aparent sănătoși cu risc de a dezvolta evenimente cardiovasculare, cărora li se poate recomanda
 - modificarea stilului de viață (scădere în greutate, dietă hipolipidică, hipoglucidică, încetarea fumatului, exerciții fizice),
 - tratament cu aspirină și eventual statine chiar la valori normale ale LDL colesterolului dacă hsCRP prezintă valori crescute.
- **Prevenție secundară** la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare:
 - predictor independent de evenimente subsecvente (reinfarctizare, insuficiență cardiacă, deces)
- Aprecierea riscului de a dezvolta diabet zaharat (DZ) și boli cardiovasculare la pacienții cu sindrom metabolic.
- Aprecierea riscului de AVC la hipertensivi

- Aprecierea rezultatului tratamentului cu statine în conjuncție cu valorile LDL.

Influența medicației asupra hsCRP

Scad hsCRP:

- Statinele (inhibitori ai HMG-CoA reductazei);
 - au și efect antiinflamator, de aceea sunt de preferat altor agenți hipolipemianți la pacienții cu valori crescute ale hsCRP;
 - ținta tratamentului cu statine este scăderea și a CRP, nu numai a LDL.
- Insulina;
- Antidiabeticele orale.