

PRACE ORYGINALNE • ORIGINAL PAPERS

Czy oznaczanie osoczowego stężenia naczyniowo- -śródbłonkowego czynnika wzrostu będzie w przyszłości wartościowym parametrem w ocenie chorych z miażdżycą tętnic kończyn dolnych w praktyce lekarza rodzinnego? – badanie pilotażowe*

Will determining the plasma vascular endothelial growth factor provide a valuable parameter for the assessment of patients with lower extremity artery disease in a General Practitioner's practice? – a pilot study

RADOŚLAW WIECZÓR^{1, 2, A-G}, JACEK BUDZYŃSKI^{2, 3, A, B, D},
GRZEGORZ PULKOWSKI^{2, A, B, D, G}, DANUTA ROŚĆ^{1, A, C-E, G}

¹ Katedra Patofizjologii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

² Klinika Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. Dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy

³ Katedra Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

A – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie **Wstęp.** Angiogeneza jest wieloetapowym procesem tworzenia nowych naczyń w oparciu o już istniejące, a naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF) jest jednym z zasadniczych czynników proangiogennych. W krwi chorych z miażdżycą tętnic kończyn dolnych (ang. *lower extremity artery disease* – LEAD) obserwuje się podwyższone poziomy VEGF związane z niedokrwieniem i niedotlenieniem tkanek. Wskaźnik kostka–ramię (ang. *Ankle-Brachial Index* – ABI) i ocena dystansu chromania przestankowego (ang. *intermittent claudication* – IC) są uznanymi narzędziami diagnostycznymi i prognostycznymi u chorych z LEAD.

Cel pracy. Celem badania było określenie ewentualnej korelacji między stężeniami VEGF a wartościami spoczynkowego ABI i dystansu IC w teście marszowym u chorych z objawową LEAD.

Materiał i metody. Grupę badaną stanowiło 80 chorych z objawową LEAD, u których wykonano spoczynkowy ABI oraz test marszowy na bieżni ruchomej z oceną IC. Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych, niepalących ochotników. W obu grupach oznaczono osoczowe stężenia VEGF metodą ELISA (R&D Systems, USA).

Wyniki. W grupie badanej zaobserwowano istotną statystycznie ujemną korelację między średnimi stężeniami VEGF i wartościami spoczynkowego ABI ($r = -0,17$; $p = 0,015$), a także znamiennej ujemną korelację między stężeniami VEGF i dystansem IC w teście marszowym ($r = -0,30$; $p < 0,001$).

Wnioski. Osoczowe stężenia VEGF korelowały z powszechnie stosowanymi klinicznymi parametrami oceny chorych z objawową LEAD. Potencjalna wartość oznaczania VEGF u chorych z LEAD wymaga potwierdzenia na dużej grupie chorych.

Słowa kluczowe: miażdżycza tętnic kończyn dolnych, naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu, wskaźnik kostka–ramię, chromanie przestankowe, biomarker.

Summary **Background.** Angiogenesis is a multi-stage process in which new blood vessels form on the basis of the existing vessels, whereas the vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the main proangiogenic factors. In the blood of patients suffering from lower extremity artery disease (LEAD), there are increased VEGF concentrations related to ischemia and hypoxia found. The Ankle-Brachial Index (ABI) and the evaluation of intermittent claudication (IC) are considered to be recognized diagnostic and prognostic tools in patients with LEAD.

Objectives. The purpose of the study was to determine a potential correlation between VEGF concentrations and the values of Ankle-Brachial Index and IC in the walking test in patients with symptomatic LEAD.

Material and methods. The study group, including 80 patients suffering from symptomatic LEAD, underwent the measurement of the resting ABI and IC during the walking test on a treadmill. The control group consisted of 30 healthy, non-smoking volunteers. The plasma VEGF concentrations were determined in both groups using an ELISA test (R&D Systems, USA).

Results. In the study group there a statistically significant correlation between mean VEGF concentrations and the values of the resting ABI was found ($r = -0.17$; $p = 0.015$), and a characteristic negative correlation was observed between VEGF concentrations and IC in the walking test ($r = -0.30$; $p < 0.001$).

Conclusions. Plasma VEGF concentrations correlated with commonly used clinical parameters concerning the assessment of patients with symptomatic LEAD. A potential VEGF value in patients with LEAD needs to be confirmed conducting research on a large group of patients.

Key words: lower extremity artery disease, vascular endothelial growth factor, Ankle-Brachial Index, intermittent claudication, biomarker.

*Badanie finansowane z grantu CM UMK nr 2/WF-SD. Badanie „Angiogeneza w miażdżycy tętnic kończyn dolnych” było nominowane do nagrody Prix Galien Polska 2012 w kategorii Innowacyjna Praca Badawcza.

Wstęp

W ostatnich latach powikłania chorób sercowo-naczyniowych pozostają pierwszą przyczyną zgonów zarówno w Polsce, jak i wielu krajach świata. Obecnie coraz większą uwagę skupia się na chorobach tętnic obwodowych (ang. *peripheral arterial disease* – PAD), w której wyróżnić można chorobę tętnic kończyn dolnych (ang. *lower extremity artery disease* – LEAD). LEAD istotnie zwiększa ryzyko zgonu i stanowi najczęstszą przyczynę amputacji na poziomie kończyn dolnych [1, 2]. Niedokrwienie i niedotlenienie tkanek stymuluje endogenne procesy kompensacyjne ustroju pod postacią angiogenezy i arteriogenezy. Angiogeneza jest złożonym, wieloetapowym procesem tworzenia nowych naczyń krwionośnych na bazie już istniejących, natomiast arteriogeneza polega na rozwoju krążenia obocznego przez powiększenie średnicy i pogrubienie naczyń kolateralnych [3, 4]. Oba procesy są jednakże u chorych z LEAD niewystarczające wobec zapotrzebowania tkanek na tlen i substancje odżywcze, aczkolwiek szacuje się, iż typowe objawy przewlekłego niedokrwienia występują tylko u 1/3 chorych z PAD [1]. W związku z rozpowszechnieniem miażdżycy, jak i rozwojem nowych metod leczniczych, w tym endowaskularnych, należy spodziewać się wzrostu liczby chorych z PAD/LEAD znajdujących się pod opieką lekarza rodzinnego – chorych wymagających diagnostyki *de novo*, ale także monitorowania skuteczności leczenia.

Rozpoznanie LEAD opiera się na ocenie klinicznej (wywiad, badanie przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem palpacyjnej oceny tętna), potwierdzonej badaniami dodatkowymi. Do uznanych metod diagnostycznych w LEAD należy pomiar wskaźnika kostka–ramię (ang. *Ankle-Brachial Index* – ABI). Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology* – ESC) z 2011 r. dotyczących postępowania w PAD, pomiar ABI jest wskazany w diagnostyce LEAD jako nieinwazyjna metoda przesiewowa pierwszego rzutu, a wartość $\leq 0,9$ uważana jest za hemodynamiczną definicję LEAD i u pacjentów z objawami cechuje się 95% czułością (w wykrywaniu choroby) w porównaniu do arteriografii (do niedawna „złoty standard”) oraz prawie 100% swoistością (w identyfikacji osób zdrowych) [1, 2]. Dokładność pomiaru ABI uzależniona jest od doświadczenia osoby wykonującej (zwykle pielęgniarki). Może mieć to istotne znaczenie i wpływać na jego interpretację, szczególnie w przypadku praktyki lekarza rodzinnego, gdzie badanie ABI zwykle jest sporadyczne i rzadziej wykonywane w porównaniu z licznymi (rutynowymi) tego typu badaniami w Poradniach Angiologicznych. Ocena dystansu chromania przestankowego (ang. *intermittent claudication* – IC) może polegać na wywiadzie subiektywnym (od pacjenta) lub obiektywnym, potwierdzonym w teście marszowym na bieżni ruchomej w standaryzowanych warunkach. Lokalizację zmian miażdżycowych umożliwiają m.in. badanie ultrasonograficzne metodą duplex (ang. *duplex ultrasonography* – DUS), które najczęściej także pozostaje domeną poradni specjalistycznych.

Badania nad angiogenezą wywodzą się z onkologii, gdzie w latach 70. XX wieku udowodniono rolę tworzenia nowych naczyń w rozwoju guza nowotworowego i tworzeniu przerzutów [5]. Natomiast angiogeneza w LEAD, mimo wielu kontrowersji, wydaje się być przede wszystkim mechanizmem kompensacyjnym niedokrwienia śródtkankowe. Obok wielu substancji, naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF) jest zasadniczym czynnikiem proangiogennym, który uczestniczy na wielu etapach angiogenezy [6]. VEGF jest wydzielany m.in. przez komórki śródbłonka naczyniowego, makrofagi, fibroblasty, komórki nowotworowe i komórki mięśni gładkich naczyń, a magazynowany i uwalniany jest także przez płytki krwi. Jego działanie polega głównie na aktywacji komórek śródbłonka, zwiótczeniu ściany istniejącego naczynia, a następnie pobudzeniu migracji i proliferacji komórek śródbłonka, ale także endotelialnych komórek progenitorowych pochodzących ze szpiku kostnego [7]. Liczne dowody z piśmiennictwa wskazują na podwyższone stężenia VEGF zarówno w niedokrwionych tkankach obwodowych [8], jak i w krwi chorych z niedokrwieniem kończyn dolnych [9–13].

Obecnie poszukuje się biochemicznego wskaźnika PAD [14], który korelowałby ze stopniem zaawansowania choroby tętnic kończyn dolnych, co także jest przedmiotem badań naszego zespołu [15, 16]. Ponadto monitorowanie skuteczności leczenia, a także określenie np. ryzyka restenozy mogłoby również opierać się na ocenie poszukiwanego wskaźnika laboratoryjnego. Zatem zasadne wydaje się wykorzystanie parametrów angiogenezy, w tym stężenia VEGF do oceny pod kątem parametrów klinicznych u chorych z LEAD. Dostępność pacjentów do badań dodatkowych (ABI, test marszowy, DUS) w warunkach polskiej podstawowej opieki zdrowotnej jest często ograniczona i wymaga wizyt w specjalistycznych poradniach. Odpowiednio wystandaryzowany laboratoryjny wskaźnik niedokrwienia mogłoby stać się użytecznym narzędziem nie tylko w naczyniowych poradniach specjalistycznych, ale także być może w opiece ambulatoryjnej lekarza pierwszego kontaktu.

Celem badania było określenie ewentualnej korelacji między stężeniami VEGF a wartościami spoczynkowego ABI i dystansu IC w teście marszowym u chorych z objawową, świeżo rozpoznaną LEAD. Nie oceniano wpływu zastosowanego leczenia oraz współistnienia chorób towarzyszących (choroby wieńcowej, miażdżycy tętnic domózgowych, cukrzycy typu 2), a także takich czynników, jak: palenie papierosów, obecność nadwagi lub otyłości, hiperlipidemii, na stężenia VEGF.

Cel pracy

Celem badania było określenie ewentualnej korelacji między stężeniami VEGF a wartościami spoczynkowego ABI i dystansu IC w teście marszowym u chorych z objawową, świeżo rozpoznaną LEAD. Nie oceniano wpływu zastosowanego leczenia oraz współistnienia chorób towarzyszących (choroby wieńcowej, miażdżycy tętnic domózgowych, cukrzycy typu 2), a także takich czynników, jak: palenie papierosów, obecność nadwagi lub otyłości, hiperlipidemii, na stężenia VEGF.

Materiał i metody

Do grupy badanej włączono 80 chorych ze świeżo rozpoznaną objawową miażdżycą tętnic kończyn dolnych (LEAD) hospitalizowanych w Klinice Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr J. Bizuela w Bydgoszczy. Chorzy, 27 kobiet i 53 mężczyzn, w średnim wieku $63,5 \pm 9$ lat, poddani zostali ocenie klinicznej (badanie przedmiotowe i przedmiotowe), wykonano u nich spoczynkowy wskaźnik kostka–ramię (ABI), test marszowy na bieżni ruchomej (3,2 km/h, nachylenie 10°) z oceną dystansu chromania przestankowego (IC) oraz badanie ultrasonograficzne metodą duplex (DUS).

Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych, niepalących ochotników (10 kobiet, 20 mężczyzn, śr. wiek 56 ± 6 lat).

Materiałem badawczym była uzyskiwana w objętości 15 ml wersenianowa krew żylna, pobierana w godzinach porannych (9:00–10:00), w spoczynku, w której wykonywano oznaczenia stężenia VEGF w osoczu metodą ELISA (R&D Systems, USA) w laboratorium Katedry Patofizjologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu (CM UMK). Kryteria wykluczające z udziału w badaniu stanowiły: brak zgody, obecność choroby nowotworowej w wywiadzie, przebieg zabiegu chirurgicznego w ostatnim miesiącu, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie, stosowanie antymetabolitów witaminy K (acenokumarol, warfaryna) lub tzw. nowych doustnych antykoagulantów (dabigatran, rywaroksaban), retinopatia cukrzycowa, zespół nerczycowy, układowe choroby tkanki łącznej w wywiadzie, nieswoiste zapalenia jelit w wywiadzie, kobiety ciężarne.

Spośród 80 chorych z grupy badanej 45 zostało zakwalifikowanych do dalszego leczenia inwazyjnego (rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej), natomiast 35 do leczenia zachowawczego (z zaleceniem farmakoterapii, treningu marszowego i zaprzestania palenia papierosów w przypadku nikotynizmu w wywiadzie). U 44 chorych (1 uczestnik wycofał się z dalszego udziału w badaniu) poddanych zabiegom wewnątrznaczyniowym (angioplastyka z implantacją stentu/-ów) pomiar ABI i dystansu IC wykonywano w następnej dobie po zabiegu (o ile nie było przeciwwskazań związanych z miejscem po wkłuciu). Po 6 miesiącach obserwacji zarówno wśród uczestników leczonych inwazyjnie oraz leczonych zachowawczo (na wizytę kontrolną zgłosiło się odpowiednio: 34 i 33 chorych) także wykonywano ABI i test marszowy z oceną dystansu IC. Łącznie w grupie badanej wykonano 191 pomiarów ABI i dystansu IC. Każde badanie ABI i ocena dystansu IC poprzedzone były pobraniem próbki krwi żyłnej w celu uzyskania osocza do oznaczania w nim stężenia VEGF. Zatem 191 pomiarów ABI, dystansu IC oraz stężeń VEGF w grupie badanej (LEAD, $n = 80$) oraz 30 pomiarów stężeń VEGF w grupie kontrolnej ($n = 30$) zostało poddanych analizie zgodnie z założeniami przeprowadzanego badania.

Na prowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej CM UMK (nr KB 509/2011). Badanie było przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską. Wszyscy badani wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu, potwierdzoną pisemnie na specjalnym formularzu. Do analizy statystycznej użyto programu Statistica ver. 10.0 (StatSoft, USA), zastosowano współczynnik korelacji Spearmana, a za poziom istotności przyjęto $p = 0,05$.

Wyniki

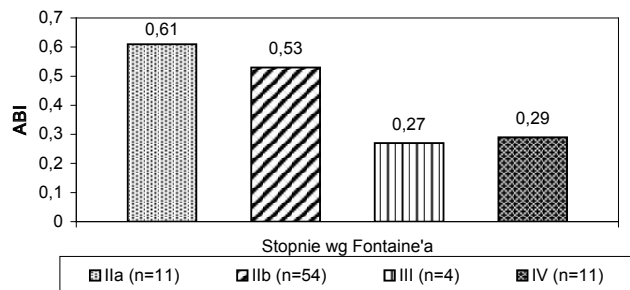
Charakterystykę grupy badanej (LEAD, $n = 80$) przedstawiono w tabeli 1.

Średnia wartość ABI w grupie LEAD w chwili włączenia do badania wynosiła $0,5 \pm 0,25$. W grupie badanej znalazło się 11 chorych w IIa, 54 – w IIb, 4 – w III i 11 – w IV stopniu według Fontaine'a, a średni dystans chromania przestankowego wyniósł 100 ± 87 metrów. Byli to chorzy z licznymi

obciążeniami (towarzyszące nadciśnienie tętnicze – 89%, choroba wieńcowa – 45%, cukrzyca typu 2 – 35%, miażdżycy tętnic domózgowych – 24%), w zdecydowanej większości palący papierosy, w wywiadzie (92,5%), w tym bardzo często palący w chwili włączenia do badania (aż 1/3 chorych). W badaniu nie oceniano wpływu zastosowanego leczenia: zmiany stylu życia (np. przez trening marszowy, zaprzestanie palenia papierosów), farmakologicznego, inwazyjnego (zabiegami wewnątrznaczyniowymi) na stężenia VEGF oraz na zmiany wartości ABI i dystansu IC.

W grupie badanej, w chwili włączenia do badania, uzyskano istotnie statystycznie wyższe średnie stężenia VEGF w porównaniu z grupą kontrolną ($84,2 \pm 66,7$ vs. $18,0 \pm 7,7$ pg/ml; $p < 0,001$).

Na rycinie 1 przedstawiono średnie wyjściowe wartości wskaźnika kostka-ramię (ABI) w podgrupach chorych według klasyfikacji Fontaine'a.



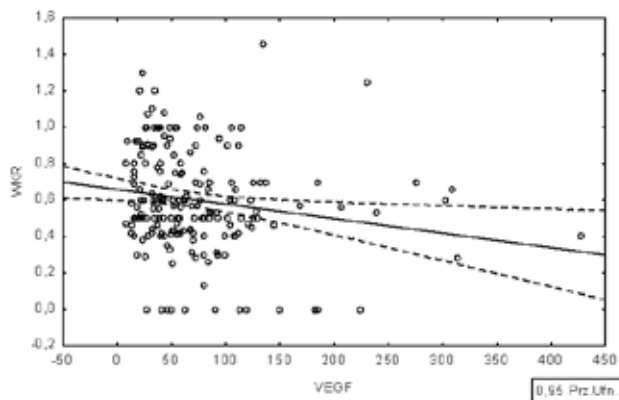
Rycina 1. Średnie wartości ABI w podgrupach chorych według klasyfikacji Fontaine'a

U 11 chorych w stopniu IIa według Fontaine'a średnia wartość ABI w chwili włączenia do badania wyniosła $0,61 \pm 0,20$, u 54 chorych w stopniu IIb – $0,53 \pm 0,23$, natomiast u 4 chorych w III klasie wskaźnik ten był równy $0,27 \pm 0,32$, a u 11 pacjentów w IV klasie zaawansowania choroby wartość ABI stanowiła $0,29 \pm 0,20$.

Rycina 2 przedstawia istotną statystycznie (słabą) ujemną korelację między osoczkowymi średnimi stężeniami VEGF i wartościami spoczynkowego ABI w grupie badanej.

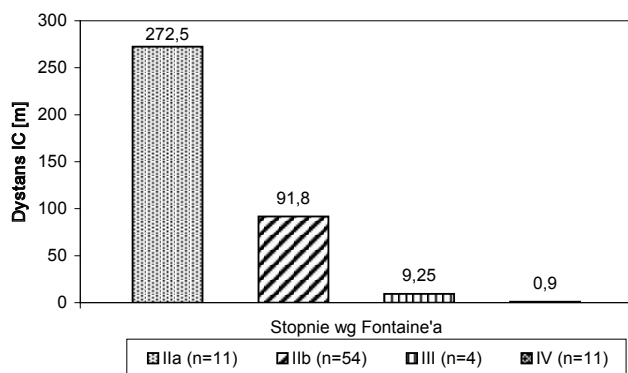
Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej (LEAD, $n = 80$)	
Parametry w chwili włączenia do badania	LEAD, $n = 80$
Kobiety/mężczyźni [n (%)]	27 (34%)/53 (66%)
Wiek [śr. \pm SD, lata]	63,5 \pm 9
ABI [śr. \pm SD]	0,5 \pm 0,25
Dystans IC [śr. \pm SD, m]	100,0 \pm 87,0
Zaawansowanie choroby wg klasyfikacji Fontaine'a:	
IIa [n (%)]	11 (14%)
IIb [n (%)]	54 (67%)
III [n (%)]	4 (5%)
IV [n (%)]	11 (14%)
Liczba palących ogółem/aktualnie [n (%)]	74 (92,5%)/27 (34%)
Liczba chorych z cukrzycą typu 2 [n (%)]	28 (35%)
Liczba chorych z chorobą wieńcową [n (%)]	36 (45%)
Liczba chorych z miażdżycą tętnic domózgowych [n (%)]	19 (24%)
Liczba chorych z nadciśnieniem tętniczym [n (%)]	71 (89%)
Średnia wartość BMI [\pm SD, kg/m ²]	26,4 \pm 4,4
Średnia wartość LDL [\pm SD, mg/dl]	119,7 \pm 39,3
Średnia wartość TG [\pm SD, mg/dl]	143,9 \pm 73,3

SD = odchylenie standardowe; ABI = wskaźnik kostka-ramię; IC = chromanie przestankowe; BMI = wskaźnik masy ciała; LDL = lipoproteiny o małej gęstości; TG = triglicerydy.



Rycina 2. Ujemna korelacja między średnimi stężeniami VEGF [pg/ml] i spoczynkowym ABI (WKR) w grupie badanej (LEAD, $n = 80$), $r = -0,17$; $p = 0,015$

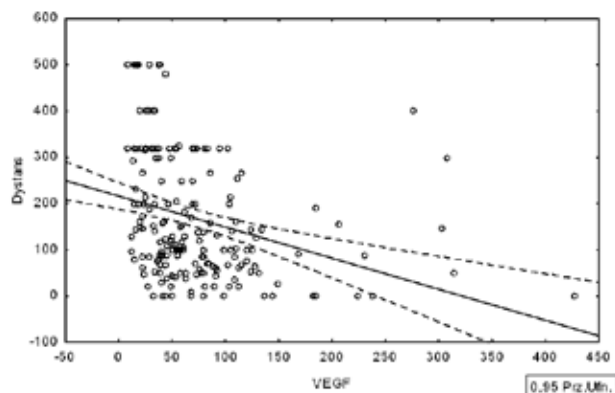
Rycina 3 przedstawia średnie wartości dystansu chromania przestankowego (IC) w grupie badanej w podgrupach chorych podzielonych według klasyfikacji Fontaine'a (w chwili włączenia do badania).



Rycina 3. Średnie wartości IC w podgrupach chorych według klasyfikacji Fontaine'a

Średni dystans IC w chwili włączenia do badania u chorych w stopniu IIa według Fontaine'a ($n = 11$) wynosił $272,5 \pm 62,5$ m. U 54 chorych w IIb stopniu choroby średni IC stanowił $91,8 \pm 40,3$ m. W III stopniu, u 4 chorych, średni dystans IC był równy $9,25 \pm 18,5$ m, natomiast u 11 chorych w IV klasie średni dystans chromania wynosił tylko $0,9 \pm 3,0$ m.

Na rycinie 4 zawarto wykres istotnie statystycznie (słabej) ujemnej korelacji między średnimi stężeniami VEGF i wartościami dystansu chromania przestankowego (IC) w standardowym teście marszowym na bieżni ruchomej – w grupie badanej (LEAD).



Rycina 4. Ujemna korelacja między średnimi stężeniami VEGF [pg/ml] i dystansem chromania przestankowego (IC) [m] w grupie badanej (LEAD, $n = 80$), $r = -0,30$; $p < 0,001$

Dyskusja

Zasadniczym czynnikiem wpływającym na wyższe stężenia VEGF u chorych z LEAD, w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej, była prawdopodobnie hipoksja występująca u chorych z miażdżycą. Wynika to z mechanizmów ekspresji VEGF, którego wydzielanie zwiększone jest w środowisku niedokrwienia i niedotlenienia śródtkankowego. We wcześniejszych badaniach wykazaliśmy zwiększone stężenia VEGF w krwi chorych z LEAD, które narastało wraz ze zwiększaniem stopnia zaawansowania choroby według klasyfikacji Fontaine'a [15, 16]. W dostępnej literaturze odnaleźć można badania, w których notowano wyższe, aniżeli u zdrowych, poziomy VEGF w krwi chorych z PAD [9–13]. Obecna analiza potwierdziła, że wraz z progresją choroby zmniejsza się wskaźnik kostka–ramię (ABI) oraz skraca się dystans chromania przestankowego (IC) w standardowym teście marszowym na bieżni ruchomej. Stwierdziliśmy, że między stężeniami VEGF u chorych, zależnie od stopnia zaawansowania choroby według Fontaine'a, występuje istotna słaba ujemna zależność z ABI ($r = -0,17$; $p = 0,015$) oraz z dystansem IC ($r = -0,30$; $p < 0,001$). Słabe ujemne korelacje między VEGF i ABI oraz VEGF i dystansem IC wynikają prawdopodobnie z nasilenia niedotlenienia śródtkankowego u chorych wraz z obniżającą się wartością przepływu obwodowego (a zarazem z malejącym ABI) i skracającym się dystansu chromania (świadczącego o niewydolności mechanizmów kompensacyjnych), aczkolwiek nie można z całą pewnością stwierdzić, z jakiego łożyska naczyniowego pochodziła ta cytokina, z uwagi na choroby współistniejące u znacznej części badanych (cukrzyca typu 2, choroba wieńcowa, choroba tętnic domózgowych).

Z punktu widzenia zarówno badaczy, jak i klinicystów, interesujące są obserwacje dotyczące ewentualnych korelacji stężeń VEGF i tych wybranych parametrów klinicznych. Makin i wsp. podzielili grupę chorych z PAD według wartości ABI ($\leq 0,52$ vs. $> 0,52$), nie uzyskując jednakże istotnych różnic w stężeniach VEGF między tymi podgrupami [17]. Findley i wsp. wykazali natomiast znamienne różnice w stężeniach VEGF między grupą chorych z przewlekłym niedokrwieniem (chromaniem przestankowym – IC) i wyższe u tych z krytycznym niedokrwieniem (ang. *critical limb ischemia* – CLI) [9]. Natomiast Makin i wsp. takich różnic w stężeniach VEGF między chorymi z IC a CLI nie wykazali [17]. W badaniu na dużej liczbie chorych z PAD ($n = 293$) Stehr i wsp. zanotowali w surowicy chorych w IV okresie według Fontaine'a znamienne wysokie wartości VEGF [11]. Przegląd piśmiennictwa nie dostarcza prac obejmujących ocenę korelacji VEGF i ABI oraz VEGF i dystansu chromania przestankowego (IC). Wydaje się zatem, że zasadne jest prowadzenie dalszych badań w tym zakresie. Do czasu opracowania nowych parametrów laboratoryjnych, zapewne przez wiele lat, podstawą nieinwazyjnej diagnostyki i monitorowania chorych z LEAD pozostaną takie sprawdzone narzędzia, jak: pomiar wskaźnika kostka–ramię (ABI), ocena dystansu chromania przestankowego (IC) i ultrasonografia metodą duplex (DUS).

Ograniczenia badania

Przedstawione badanie należy traktować jako pilotażowe i wstępne, głównie z uwagi na małą liczebność grupy badanej. Istotnym ograniczeniem możliwości badawczych jest współistnienie miażdżycy wielu obszarów unaczynienia, tj. towarzyszącej m.in. choroby wieńcowej i/lub miażdżycy tętnic domózgowych, a także obecność cukrzycy typu 2, która także wpływa na zmiany stężenia czynników angiogennych w krwi, zwłaszcza w retinopatii. Udział wyżej wymienionych chorób i również takich czynników ryzy-

ka, jak palenie papierosów (także liczba paczolat), hiperlipidemii, wartości wskaźnika masy ciała i innych parametrów klinicznych, zastosowanych metod leczniczych (np. treningu marszowego, farmakoterapii i zabiegów wewnątrz-naczyniowych) jest przedmiotem badań naszego zespołu. Ponadto oceniamy potencjalny wpływ tych czynników na stężenia innych substancji pro- i antyangiogennych. Zasadniczą trudnością w doborze grupy badanej jest współwystępowanie wielu chorób i zaburzeń metabolicznych u chorych z LEAD, którzy stanowią jedną z najbardziej obciążonych grup pacjentów w praktyce lekarskiej.

Wnioski

1. Wartości osoczowego stężenia naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu ujemnie korelowały z oznaczeniami i powszechnie stosowanymi narzędziami diagnostycznymi u chorych z miażdżycą tętnic kończyn dolnych, tj. wskaźnikiem kostka–ramię i oceną dystansu chromania przestankowego.
2. Wykazanie potencjalnej wartości klinicznej oznaczania tego parametru laboratoryjnego w krwi chorych z miażdżycą tętnic kończyn dolnych (być może w przyszłości także w praktyce lekarza rodzinnego), wymaga dalszych badań i potwierdzenia na bardzo licznej grupie badanych.

Piśmiennictwo

1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33(1): 1–75.
2. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2851–2906.
3. Kontos CD, Annex BH. Angiogenesis. *Curr Atheroscler Rep* 1999; (1)2: 165–171.
4. Schaper W, Scholz D. Factors regulating arteriogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(7): 1143–1151.
5. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Eng J Med* 1971; 285(21): 1182–1186.
6. Zielonka TM. Angiogenesis – Part I. Mechanism of neovascularization. *Alergia Astma Immunol* 2003; 8(4): 169–174.
7. Barańska P, Jerczyńska H, Pawłowska Z. Vascular endothelial growth factor – structure and functions. *Post Biochem* 2005; 51(1): 12–21.
8. Brandao D, Costa C, Canedo A, et al. Endogenous vascular endothelial growth factor and angiopoietin-2 expression in critical limb ischemia. *Int Angiol* 2011; 30(1): 25–34.
9. Findley CM, Mitchell RG, Duscha BD, et al. Plasma levels of soluble tie2 and vascular endothelial growth factor distinguish critical limb ischemia from intermittent claudication in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(5): 387–393.
10. Blann AD, Belgore FM, McCollum CN, et al. Vascular endothelial growth factor and its receptor, Flt-1, in the plasma of patients with coronary or peripheral atherosclerosis, or type II diabetes. *Clin Sci* 2002; 102: 187–194.
11. Stehr A, Töpel I, Müller, S et al. VEGF: a surrogate marker for peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39: 330–332.
12. Matsui K, Yoshioka T, Murakami Y, et al. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor and monocyte-colony stimulating factor in peripheral arterial disease. *Circ J* 2003; 67: 660–662.
13. Proczka RM, Małeckı M, Chrostowska-Wynimko J, Polański JA. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with peripheral ischemia. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57(4): 305–311.
14. Cooke JP, Wilson AM. Biomarkers of peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(19): 2017–2023.
15. Wieczór R, Gadomska G, Góralczyk B, et al. Selected angiogenic factors in plasma of patients with lower limb symptomatic peripheral arterial disease – preliminary report. *Int Angiol* 2014; Nov 14 [Epub ahead of print].
16. Rość D, Wieczór R, Stankowska K, et al. Plasma VEGF-A/SVEGFR-1 ratio as a potential ischemic marker in patients with symptomatic peripheral arterial disease – preliminary report. *Thromb Res* 2014; 133(Suppl. 3): S95.
17. Makin AJ, Chung NA, Silverman SH, et al. Vascular endothelial growth factor and tissue factor in patients with established peripheral artery disease: a link between angiogenesis and thrombogenesis? *Clin Sci* 2003; 104: 397–404.

Adres do korespondencji:

Lek. Radosław Wieczór
Katedra Patofizjologii CM UMK
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9
85-094 Bydgoszcz
Tel.: 52 585-35-91
E-mail: wieczorcmmk@tlen.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.03.2015 r.

Po recenzji: 04.04.2015 r.

Zaakceptowano do druku: 09.04.2015 r.