



Original Article: CISTATINA C E PIASTRINE EMOSTASI NEI PAZIENTI CON MALATTIA CORONARICA E DIABETE DI TIPO 2 DOPPIA TERAPIA ANTIAGGREGANTE DOPO SINDROME CORONARICA ACUTA

Citation

Serik S.A., Ovrakh T.G. Cistatina C e piastrine emostasi nei pazienti con malattia coronarica e diabete di tipo 2 doppia terapia antiaggregante dopo sindrome coronarica acuta. *Italian Science Review*. 2016; 1(34). PP. 117-122.

Available at URL: <http://www.ias-journal.org/archive/2016/january/Serik.pdf>

Authors

S.A. Serik, National Institute of Therapy named by L.T. Malaya of NAMS of Ukraine, Ukraine.

T.G. Ovrakh, National Institute of Therapy named by L.T. Malaya of NAMS of Ukraine, Ukraine.

Submitted: December 26, 2015; Accepted: January 20, 2016; Published: January 24, 2016

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte nei pazienti con diabete mellito (DM) di tipo 2. Già nelle fasi iniziali della malattia in pazienti diabetici registrato elevata attività di piastrine, che può precedere lo sviluppo di complicanze cardiovascolari [1]. E anche se, sulla ricezione droga, il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete e malattia coronarica (MC) è molto più alto rispetto ai pazienti senza diabete, soprattutto dopo sindrome coronarica acuta (SCA) [2, 3].

Cistatina C non è solo un marker di disfunzione renale, ma anche un predittore indipendente di occorrenza di eventi aterotrombotici in pazienti che hanno avuto SCA e intervento coronarico percutaneo (ICP), anche con la funzione renale [4, 5, 6]. Ci sono dati sulla cistatina C in seguito allo sviluppo di diabete. In particolare, Sahakyan K. et al. E 'stato dimostrato che la cistatina C non solo può servire come marcatore specifico di disfunzione renale precoce di creatinina sierica, ma anche essere un fattore di rischio indipendente per l'incidenza del diabete di tipo 2 [7]. Alla fine della connessione non è chiaro cistatina

C con il rischio di trombosi e sanguinamento. Così, secondo uno studio Tromsø, in pazienti con funzione renale conservata, aumento dei livelli di cistatina C era un presagio di trombosi venosa [8]. Allo stesso tempo, uno studio di meta-analisi HORIZONS-AMI hanno dimostrato che, insieme ad altri biomarcatori, l'aumento cistatina C è stato associato ad un rischio di sanguinamento nei pazienti con infarto miocardico e sopraslivellamento ST dopo ICP [9]. Con questo in mente, lo studio del livello di cistatina C in pazienti con sindrome coronarica acuta e diabete, e l'analisi della sua interrelazione con piastrine emostasi è di grande interesse.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare il livello di cistatina C e la sua connessione con le piastrine emostasi prestazioni nei pazienti con malattia coronarica e diabete di tipo 2, dopo sindrome coronarica acuta durante la ricezione di doppia terapia antiaggregante.

Materiali e Metodi

Lo studio ha incluso 45 pazienti con malattia coronarica di età compresa tra i 30 ei 75 anni di età e GFR>60 ml/min/1,73 m², che per 6 ± 2 settimane prima di entrare in

studio ha sofferto la sindrome coronarica acuta (angina instabile o infarto miocardico), e ha ricevuto antiaggregante terapia (acido acetilsalicilico (AAS), 75-100 mg/die e clopidogrel 75 mg/die), di cui 30 pazienti con diabete e 15 pazienti senza diabete. L'infarto miocardico è stata osservata nel 73.33% dei pazienti con cardiopatia ischemica e diabete e 80,00% dei pazienti con malattia coronarica senza diabete e angina instabile - a 26.67% dei pazienti con diabete e 20,00% dei pazienti senza diabete. Il gruppo di controllo era costituito da 12 persone senza malattia coronarica e diabete che non stavano assumendo farmaci anti-piastrinici.

Tutti i pazienti con cardiopatia ischemica, oltre a antiplastrinici agenti, statine, beta-bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti del recettore II, calcioantagonisti, diuretici, inibitori della pompa protonica. I pazienti con diabete di metformina e sulfonilurea ricevevano combinazione di farmaci (gliclazide e glimepiride) più metformina.

Il livello di cistatina C nel siero sono stati misurati con metodo utilizzando reagenti società Human Cystatin C ELISA, produzione BioVendor (Repubblica Ceca).

Per valutare piastrine emostasi specifica il numero totale di piastrine (NTP), il volume medio piastrinico (VMP) e la distribuzione delle piastrine in volume (DPV). L'aggregazione piastrinica è stata studiata utilizzando indotta da adenosina difosfato (ADD) e l'aggregazione acido arachidonico (arachidonato) piastrine con una stima dell'indice totale di aggregazione piastrinica (SITAP%). È stato utilizzato per indurre l'aggregazione ADD (produzione di droga Sigma (USA)) ad una concentrazione finale di $1,0 \times 10^{-5}$ mmol/l e arachidonico (produzione preparazione Sigma (USA)) ad una concentrazione finale di 1,0 mmol/l).

Inoltre, la formula di tasso di filtrazione glomerulare calcolato CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [10], determinata glicemia a digiuno - il metodo della glucosio ossidasi,

emoglobina glicata (NbA_{1c}) - utilizzando il kit di reagenti della società umana (Germania), il siero di insulina a digiuno sangue - ELISA utilizzando reagenti ditta Insulina ELISA, produzione di DRG Instruments GmbH (Germania).

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il programma "STATISTICA per Windows 6.0". Calcola il valore medio di (M) e l'errore standard della media (m). Le differenze tra i valori confrontati sono stati considerati significativi quando il valore di t-test di Student è maggiore o uguale al 95% ($p < 0,05$). Il rapporto tra gli indicatori stabiliti dal coefficiente di correlazione di Pearson.

Risultati e discussione

I gruppi di trattamento erano comparabili per età e sesso. L'età media del gruppo di pazienti con MC DM era ($53,73 \pm 0,82$) anni, di cui il 60% degli uomini e 40% donne, gruppi di pazienti non diabetici con malattia coronarica - ($52,46 \pm 2,13$) anni, di cui 66, 67% degli uomini, il 33,33% delle donne del gruppo di controllo - ($49,09 \pm 3,41$) s, di cui 66,67% degli uomini, le donne 33,33%. Il numero di pazienti diabetici sottoposti a ICP era di 10 persone (33,33%), e bypass coronarico (BC) 3 (10,00%) tra i pazienti senza diabete - 8 persone (53.33%) e 1 persona (5,55%), rispettivamente, $p > 0,05$. Infarto del miocardio (un anno o più di età) nella storia è stata osservata in 7 pazienti con cardiopatia ischemica e diabete (23,33%) e 2 pazienti con cardiopatia ischemica senza DM (13,33%). Ipertensione correlati installati in quasi tutti i pazienti in entrambi i gruppi (nel gruppo con diabete - 30 (100,00%) nel gruppo senza DM - 14 (93.33%)).

Quando si confrontano trombotsitogrammy trovato che nei pazienti con malattia coronarica e diabete conta piastrinica e VMP erano significativamente più alti rispetto al gruppo senza diabete e il gruppo di controllo ($p < 0,05$), e la DPV non differivano ($P > 0,05$). Nessuna differenza significativa di questi parametri tra pazienti con cardiopatia ischemica senza diabete e

quelli del gruppo di controllo non trovato ($p > 0,05$) (Tabella 1).

SITAP-ADD e SITAP-arachidonato nei pazienti diabetici erano significativamente più elevati rispetto ai pazienti senza diabete ($p < 0,05$). SITAP-ADD e SITAP-arachidonato in entrambi i gruppi di pazienti con malattia coronarica sono stati significativamente inferiori rispetto al gruppo di controllo ($p < 0,05$) (cfr. Tab. 1).

Valutazione del metabolismo glucidico di pazienti studiati ha mostrato che il digiuno livello di glucosio nel sangue, NbA_{1c} all'insulina in pazienti con malattia coronarica e diabete era significativamente superiore a quella dei pazienti con MC senza diabete e quelli del gruppo di controllo ($p < 0,05$) (Tabella 3).

Nei pazienti con malattia coronarica e diabete sono state trovate correlazioni positive tra il SITAP-arachidonato e VMP ($r = 0,66$, $p = 0,028$), SITAP-arachidonato e glicemia a digiuno ($r = 0,44$, $p = 0,035$), VMP e NbA_{1c} ($r = 0,36$, $p = 0,022$), a differenza di pazienti senza DM, dove sono stati identificati tali rapporti.

Numerosi studi hanno dimostrato che nel diabete vi è una maggiore adesione, l'attivazione e l'aggregazione delle piastrine [11] e pazienti con diabete che hanno avuto SCA o ICP, hanno una bassa risposta a clopidogrel e un più alto rischio di eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti senza recidive diabete [12, 13, 14]. Si pensa che DM è un predittore indipendente di elevata reattività piastrinica [15,16], e VMP in pazienti con diabete è significativamente maggiore rispetto ai pazienti non diabetici, riflettendo elevata reattività delle piastrine e può contribuire alle complicazioni aterotrombotica in questi pazienti [17, 18, 19]. Tuttavia, ci sono studi in cui i pazienti con diabete, alcuna associazione con un aumento del VMP reattività piastrinica e il rischio di complicanze cardiovascolari e, di conseguenza, VMP non può essere considerato come un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari [20, 21].

I risultati del nostro studio suggeriscono che i pazienti con malattia coronarica e

diabete che hanno subito recente sindrome coronarica acuta, pur avendo ricevuto la doppia terapia antiaggregante, conta piastrinica, VMP e l'aggregazione piastrinica (SITAP-ADD e SITAP-arachidonato) erano significativamente più alti rispetto ai pazienti senza diabete. Abbiamo identificato il rapporto tra VMP e SITAP-arachidonato, SITAP-arachidonato e glicemia a digiuno, VMP e NbA_{1c} nei pazienti con malattia coronarica e diabete indicano un impatto significativo sugli indici glicemici emostasi piastrinica.

Il livello di cistatina C nel gruppo di pazienti con malattia coronarica e diabete era significativamente più alta rispetto ai pazienti con cardiopatia ischemica senza diabete e quelle del gruppo di controllo ($p < 0,001$). Pazienti con MC senza livello di cistatina C diabete, anche se era più alto rispetto al gruppo di controllo, ma le differenze non erano significative ($p > 0,05$) (Tabella 2).

GFR tra i gruppi di pazienti con malattia coronarica non ha mostrato differenze significative ($p > 0,05$). Pazienti con malattia coronarica con diabete GFR è stata significativamente inferiore rispetto al gruppo di controllo ($p_{1-3} < 0,01$). GFR in pazienti non diabetici, anche se era inferiore rispetto al gruppo di controllo, ma non significativamente ($p > 0,05$) (cfr. Tabella 2).

I pazienti di malattia coronarica e diabete sono stati trovati correlazione positiva tra cistatina C e VMP ($r = 0,32$, $p = 0,05$), la cistatina C, e SITAP-ADD ($r = 0,35$, $p = 0,03$) a differenza di pazienti senza DM, dove sono stati identificati tali collegamenti. È stato stabilito interrelazioni GFR con indicatori di piastrine emostasi e tra cistatina C livelli e il metabolismo dei carboidrati in pazienti in entrambi i gruppi di pazienti con malattia coronarica.

I nostri risultati sono in accordo con lo studio di parzialmente De Servi S., dove è stato dimostrato che il livello di cistatina C in pazienti con SCA aumentare non solo nella fase acuta, ma è rimasto elevato per più di 6 settimane dopo l'SCA, in contrasto con la troponina T, alto sensibile C

proteine, interleuchina-6 e il frammento N-terminale del peptide natriuretico cerebrale [22]. Ma secondo i risultati del nostro studio, il livello di cistatina C 6 ± 2 settimane dopo la sofferenza sindrome coronarica acuta è stata notevolmente aumentata solo nei pazienti con diabete. E in pazienti non diabetici a livello di cistatina C era maggiore rispetto al gruppo di controllo, ma le differenze non erano significative.

Fermo restando quanto sopra, la base patogenetica per migliorare il livello di cistatina C nel siero e la sua correlazione con indicatori di piastrine dell'emostasi non sono pienamente compresi. E' noto che la cistatina C è un modulatore di attività chemiotattica dei neutrofili e quindi in grado di inibire l'attività proteolitica di sostanze secrete da protrombotiche neutrofili attivati [23]. Di conseguenza, aumento dei livelli di cistatina C nel siero del sangue può portare all'attivazione di piastrine dell'emostasi e piastrinica iperreattività.

Così, come risultato del nostro studio, abbiamo riscontrato che i pazienti con malattia coronarica e diabete dopo aver sofferto la sindrome coronarica acuta in pazienti che ricevono la doppia terapia antiaggregante ha caratteristiche di alta reattività piastrinica, che contribuisce a un aumento dei livelli ematici di glucosio. Sono stati identificati in pazienti con malattia coronarica e diabete dopo SCA aumento dei livelli di cistatina C e cistatina C rapporto con gli indicatori di piastrine dell'emostasi indicano il coinvolgimento di cistatina C nel processo di attivazione dei meccanismi emostatici piastrine che richiedono ulteriori studi.

I risultati

Nei pazienti con malattia coronarica e diabete dopo un recente infarto SCA in pazienti trattati con doppia terapia antiaggregante, conta piastrinica, VMP e arachidonato attività piastrinica indotta da ADD aggregazione sono più alti rispetto ai pazienti senza diabete. Allo stesso tempo, solo i pazienti con diabete di correlazione

positiva SITAP-arachidonato con VMP e glicemia a digiuno, VMP con NbA_{1c} .

Il livello di cistatina C nei pazienti con diabete era significativamente più alta rispetto ai pazienti senza diabete, con nessuna differenza significativa nella velocità di filtrazione glomerulare. Correlazione tra i livelli di cistatina C e glicemia a digiuno, l'insulina e NbA_{1c} non rivelato. Solo nei pazienti con malattia coronarica e diabete correlazione positiva tra cistatina C parametri piastrinica emostasi (VMP e SITAP-ADD).

References:

1. Vazzana N., Ranalli P., Cucurullo C. et al. 2012. Diabetes mellitus and thrombosis. PP. 371-377.
2. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C. et al. 2000. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. Circulation. PP.1014-1019.
3. Cziraky M., Reddy V., Luthra R. et al. 2015. Clinical Outcomes and Medication Adherence in Acute Coronary Syndrome Patients With and Without Type 2 Diabetes Mellitus: A Longitudinal Analysis 2006-2011. PP. 470-477.
4. Angelidis C., Deftereos S., Giannopoulos G. et al. 2013. Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease. Current Topics in Medicinal Chemistry. PP. 164-179.
5. Mariani M., Mariani G., De Servi St. 2014. Clinical significance of cystatin C in acute coronary syndromes: is it really more than a marker of renal function? Inflammation & Cell Signaling. PP. 229.
6. Sai E., Shimada K., Miyauchi K. et al. 2015. Increased cystatin C levels as a risk factor of cardiovascular events in patients with preserved estimated glomerular filtration rate after elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. Heart Vessels. PP. 1-8.
7. Sahakyan K., Lee K., Shankar A. and al. 2011; Serum cystatin C and the incidence

- of type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. PP. 1335–1340.
8. Brodin E., Brækkan S., Vik A. et al. 2012. Cystatin C is associated with risk of venous thromboembolism in subjects with normal kidney function – the Tromsø study. *Haematologica*. PP. 1008-1013.
9. Kikkert W., Claessen B., Stone G. et al. 2013. Relationship between biomarkers and subsequent bleeding risk in ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with paclitaxel-eluting stents: a HORIZONS-AMI substudy. *J Thromb Thrombolysis*. PP. 200-208.
10. Levey A., Stevens L., Schmid C. et al. 2009. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. PP. 604-612.
11. Roe M., Armstrong P., Fox K. A. et al. 2012. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. PP. 1297-1309.
12. Ferreiro J., Angiolillo D. 2011. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. PP. 798-813.
13. James S, Angiolillo D., Cornel J. H. et al. 2010. PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. PP. 2971-2973.
14. Serebruany V., Pokov I., Kuliczowski W. et al. 2008. Baseline platelet activity and response after clopidogrel in 257 diabetics among 822 patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost*. PP. 76-82.
15. Ang L., Palakodeti V., Khalid A. et al. 2008. Elevated plasma fibrinogen and diabetes mellitus are associated with lower inhibition of platelet reactivity with clopidogrel. *Journal of the American College of Cardiology*. PP. 1052-1059.
16. Park K., Park J., Jeon K. et al. 2012. Clinical predictors of high posttreatment platelet reactivity to clopidogrel in Koreans. *Cardiovasc Ther*. PP. 5-11.
17. Abalı G., Akpınar O., Soylemez N. 2014. Correlation of the coronary severity scores and mean platelet volume in diabetes mellitus. *Adv Ther*. PP. 140-148.
18. Hekimsoy Z., Payzin B., Ornek T. et al. 2004. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. PP. 173-176.
19. Papanas N., Symeonidis G., Maltezos E. et al. 2004. Mean platelet volume in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Platelets*. PP. 475-478.
20. De Luca G., Verdoia M., Cassetti E. et al. 2013. Novara Atherosclerosis Study (NAS) group. Mean platelet volume is not associated with platelet reactivity and the extent of coronary artery disease in diabetic patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. PP. 619-624.
21. De Luca G., Secco G., Verdoia M. et al. 2014. Combination between mean platelet volume and platelet distribution with to predict the prevalence and extent of coronary artery disease: results from a large cohort study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. PP. 86-91.
22. De Servi S., Mariani G., Piatti L. et al. 2014. Time course changes of cystatin C and inflammatory and biochemical markers in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Med*. PP. 42-47.
23. Brodin E., Brækkan S., Vik A. et al. 2012. Cystatin C is associated with risk of venous thromboembolism in subjects with normal kidney function – the Tromsø study. *Haematologica*. PP. 1008-1013.

Tabella 1

Indicatori di gruppi piastrinica dell'emostasi intervistati (M ± m)

Indice	I pazienti con MC e DM (n=30) (1)	I pazienti con MC senza DM (n=30) (1)	Gruppo controllo (n=10) (3)
NTP, m/mm ³	263,72±8,26 p _{1-2,1-3} <0,0001	166,50±7,71	186,55±9,64
VMP, fL	8,37±0,16 p _{1-2,1-3} <0,01	7,86±0,06	7,78±0,19
PDV, %	12,42±0,80	11,22±0,77	11,42±1,70
SITAP - ADD, %	61,75±1,60 p _{1-2,1-3} <0,0001	49,88±2,01 p ₂₋₃ <0,0001	76,02±3,34
SITAP - arachidonato, %	15,53±1,01 p _{1-2,1-3} <0,0001	6,51± 0,71 p ₂₋₃ <0,0001	31,05±5,92

Nota. p_{1-2, 1-3, 2-3} - affidabilità delle differenze di indicatori gruppi interpellati.

Tabella 2

Indicatori di funzione renale esaminati gruppi (M ± m)

Indice	I pazienti con MC e DM (n=30) (1)	I pazienti con MC senza DM (n=15) (2)	Gruppo controllo (n=10) (3)
GFR (CKD-EPI), ml/min/1,73 m ²	79,97±1,75 p ₁₋₃ <0,01	81,76±2,90	88,57±2,77
Cistatina C, ng/ml	2882,43±83,20 p _{1-2,1-3} <0,001	2291,37±102,86	1966,63±74,86

Nota. p_{1-2, 1-3} affidabilità delle differenze di indicatori gruppi interpellati.

Tabella 3

Gruppi metabolismo dei carboidrati intervistati (M ± m)

Indice	I pazienti con MC e DM (n=30) (1)	I pazienti con MC senza DM (n=15) (2)	Gruppo controllo (n=10) (3)
Glucosio nel sangue, mmol/l	8,57±0,45 p _{1-2,1-3} <0,001	5,11±0,09	4,97±0,25
Insulina mkIE / ml	20,36±1,79 p ₁₋₃ <0,05	16,71±1,13	14,82±2,65
HbA _{1c} , %	7,20±0,20 p _{1-2,1-3} <0,001	5,34±0,14 p ₂₋₃ <0,05	4,68±0,27

Nota. p_{1-2, 1-3, 2-3} - affidabilità delle differenze di indicatori gruppi interpellati.