

lek. med. Lidia Wiechecka-Metzler

Współczynnik zmienności rozkładu objętości
krwinek czerwonych u pacjentów z chorobą
niedokrwienną serca

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. Przemysław Guzik

Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2021

Słowa kluczowe: współczynnik zmienności rozkładu objętości krwinek czerwonych (RDWcv), choroba niedokrwienna serca, choroba wieńcowa, anizocytoza, erytropoeza, miażdżyca.

Key words: red blood cell distribution width coefficient of variance (RDWcv), ischaemic heart disease (IHD), coronary artery disease (CAD), anisocytosis, erythropoiesis, atherosclerosis.

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	8
1.1. Współczynnik zmienności rozkładu objętości krwinek czerwonych.....	8
1.1.1. Krwinki czerwone i proces erytropoezy.....	8
1.1.2. RDWcv i anizocytoza	9
1.2. Współczynnik zmienności rozkładu objętości krwinek czerwonych w chorobach układu krążenia	12
1.3. Choroba niedokrwienna serca	12
1.4. Współczynnik zmienności rozkładu objętości krwinek czerwonych w chorobie niedokrwiennej serca.....	15
2. HIPOTEZY BADAWCZE PRACY	17
3. CELE PRACY	18
4. MATERIAŁ I METODY	19
4.1. Opis grupy badanej	19
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	19
4.3. Metody badawcze.....	20
4.3.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe.....	20
4.3.2. Badania laboratoryjne	22
4.3.3. Badanie echokardiograficzne	22
4.3.4. Badanie angiograficzne tętnic wieńcowych.....	24
4.3.5. Analiza statystyczna.....	24
5. WYNIKI.....	26
5.1. Charakterystyka kliniczna całej badanej grupy.....	26
5.2. Porównanie grup z podziałem na tercyle (T1&T2 vs T3).....	29
6. DYSKUSJA	35
6.1. RDWcv a wskaźniki związane z pracą serca	35
6.2. RDWcv a wskaźniki stanu zapalnego	38
6.3. RDWcv a wskaźniki funkcji nerek.....	40

6.4. RDWcv a wskaźniki aterogenne	41
6.5. RDWcv a wskaźniki czerwonych krwinek.....	42
6.6. Troponina T w chorobie niedokrwiennej serca	43
6.7. Miażdżycy tętnic szpiku kostnego.....	44
6.8. RDWcv a hipoksemia.....	45
6.9. Ograniczenia.....	47
6.10. Nowatorstwo	48
6.11. Podsumowanie.....	49
7. WNIOSKI.....	50
8. PIŚMIENNICTWO	51
9. STRESZCZENIE	59
10. ABSTRACT	61
11. SPIS TABEL	63
12. SPIS RYCIN	64

WYKAZ SKRÓTÓW

ACS	ostry zespół wieńcowy (ang. <i>acute coronary syndrome</i>)
ACEI	inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitor</i>)
ARB	antagonista receptora angiotensyny II (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i>)
ATP	adenozynotrifosforan (ang. <i>adenosine triphosphate</i>)
BMI	wkaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>coronary artery bypass grafting</i>)
CAD	choroba wieńcowa (ang. <i>coronary artery disease</i>)
CCB	bloker kanału wapniowego (ang. <i>calcium channel blocker</i>)
CCS	Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>Canadian Cardiovascular Society</i>)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	skala CHA ₂ DS ₂ -VASc
COPD	przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. <i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
CVD	choroby sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular diseases</i>)
DBP	rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
E	prędkość napływu wczesnorozkurczowego przez zastawkę mitralną (ang. <i>early diastolic mitral inflow velocity E wave</i>)
eGFR	szacunkowa wielkość filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
FPP	frakcyjne ciśnienie tętna (ang. <i>fractional pulse pressure</i>)
HCT	hematokryt (ang. <i>haematocrit</i>)
HDL	lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>)
HGB	hemoglobina (ang. <i>haemoglobin</i>)
HF	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HR	częstość pracy serca (ang. <i>heart rate</i>)
IHD	choroba niedokrwienna serca (ang. <i>ischaemic heart disease</i>)
IVS	przegroda międzykomorowa (ang. <i>interventricular septum</i>)
LA	lewy przedsionek (ang. <i>left atrium</i>)
LDL	lipoproteina o niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i>)

LV	lewa komora (ang. <i>left ventricle</i>)
LVEDd	wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (ang. <i>left ventricular end-diastolic dimension</i>)
LVEDs	wymiar końcowoskurczowy lewej komory (ang. <i>left ventricular end-systolic dimension</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
LVM	masa lewej komory (ang. <i>left ventricular mass</i>)
LVMi	wskaźnik masy lewej komory (ang. <i>left ventricular mass index</i>)
LVPW	tylna ściana lewej komory (ang. <i>left ventricular posterior wall</i>)
MBP	średnie ciśnienie tętnicze (ang. <i>mean blood pressure</i>)
MCH	średnia masa hemoglobiny w krwince (ang. <i>mean corpuscular haemoglobin</i>)
MCHC	średnie stężenie hemoglobiny w krwince (ang. <i>mean corpuscular haemoglobin concentration</i>)
MCV	średnia objętość krwinki (ang. <i>mean corpuscular volume</i>)
MDRD	ang. <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NOAC	nowy doustny antykoagulant (ang. <i>non-vitamin K antagonist oral anticoagulant</i>)
NT-proBNP	N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (ang. <i>N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide</i>)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
PCI	przezskórna plastyka wieńcowa (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i>)
PLT	płytki krwi (ang. <i>platelets</i>)
PP	ciśnienie tętna (ang. <i>pulse pressure</i>)
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
RBC	krwinki czerwone (ang. <i>red blood cells</i>)
RDW	rozpiętość rozkładu wielkości krwinek czerwonych (ang. <i>red cell distribution width</i>)
RDWcv	współczynnik zmienności rozkładu objętości krwinek czerwonych (ang. <i>red cell distribution width coefficient of variance</i>)
RDW-SD	odchylenie standardowe rozkładu objętości krwinek czerwonych (ang. <i>standard deviation of red cell distribution width</i>)
RPP	produkt podwójny (ang. <i>rate-pressure product</i>)
RV	prawa komora (ang. <i>right ventricle</i>)

SBP	skurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
STEMI	zawał z uniesieniem odcinka ST (ang. <i>ST elevation myocardial infarction</i>)
TIA	przemijające niedokrwienie mózgu (ang. <i>transient ischemic attack</i>)
TSH	hormon tyreotropowy (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i>)
WBC	krwinki białe (ang. <i>white blood cells</i>)
VKA	antagoniści witaminy K (ang. <i>vitamin K antagonists</i>)

1. WSTĘP

W 2007 r. Felker i wsp. opublikowali pracę, w której przedstawili współczynnik zmienności rozkładu objętości krwinek czerwonych (ang. *red cell distribution width coefficient of variance*, RDWcv) jako nowy wskaźnik niekorzystnego rokowania u chorych z przewlekłą niewydolnością serca (ang. *heart failure*, HF) [1]. Autorzy badali dwie niezależne populacje pacjentów. W grupie 2679 osób z badania CHARM (ang. *Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*) oceniali korelację między 36 parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi a częstością występowania złożonego punktu końcowego, którym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu pogorszenia niewydolności serca. Stwierdzili, że RDWcv jest silniejszym wskaźnikiem prognostycznym, niż klasa czynnościowa NYHA (ang. *New York Heart Association*) czy frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF). Tylko wiek chorych i powiększenie jamy lewej komory miało większą wartość predykcyjną niż RDWcv [1]. Następnie autorzy potwierdzili ten związek wśród kolejnych 2140 chorych z HF z The Duke Databank. Od momentu publikacji Felkera i wsp. zainteresowanie RDWcv w chorobach układu krążenia stale rośnie.

1.1. Współczynnik zmienności rozkładu objętości krwinek czerwonych

1.1.1. Krwinki czerwone i proces erytropoezy

Prawidłowe erytrocyty (ang. *red blood cells*, RBC) mają kształt dwuwklęsłych dysków o objętości od 80 do 100 fl, co umożliwia najbardziej efektywną wymianę gazową między tymi krwinkami a otaczającymi tkankami [2]. RBC mają ponadto wysoką zdolność do odkształcania, co pozwala na przenikanie przez naczynia krwionośne o średnicy 2-3 krotnie mniejszej od rozmiarów samych krwinek, bez utraty integralności błon [2, 3].

U zdrowego, dorosłego człowieka codziennie uwalnianych jest ok. $2,5 \times 10^{11}$ nowych krwinek czerwonych ze szpiku kostnego i tyle samo ulega zniszczeniu w śledzionie i wątrobie. Zapewnia to utrzymanie puli erytrocytów na prawie stałym poziomie [4]. Proces erytropoezy zachodzi w szpiku kostnym kości płaskich i w nasadach kości długich obejmując namnażanie i różnicowanie, w wyniku czego z komórek macierzystych powstają dojrzałe krwinki czerwone [5] (Rycina 1).

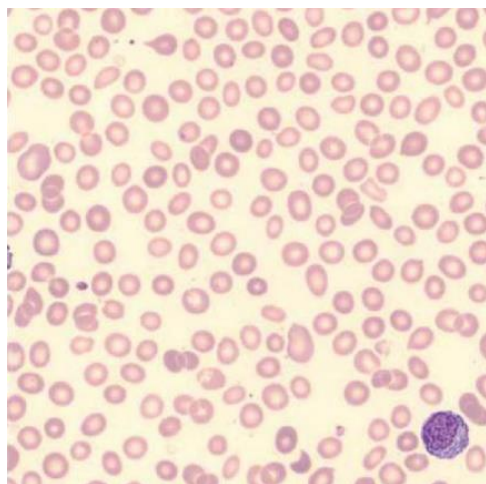


Rycina 1. Proces erytropoezy (za zgodą Sysmex Polska).

Na proces erytropoezy ma wpływ wiele substancji takich jak: żelazo, kwas foliowy, witamina B₁₂, hormon wzrostu, hormon tyreotropowy, glikokortykosteroidy czy interleukiny. Jednak najważniejszym czynnikiem regulującym ten proces jest erytropoetyna. Wytwarzanie tego glikoproteinowego hormonu w korze nerki jest regulowane stężeniem tlenu we krwi [5, 6]. Działając poprzez swoiste receptory znajdujące się na powierzchni komórek prekursorowych w szpiku kostnym, erytropoetyna nasila proliferację komórek linii erytrocytarnej i zapobiega zjawisku apoptozy [5].

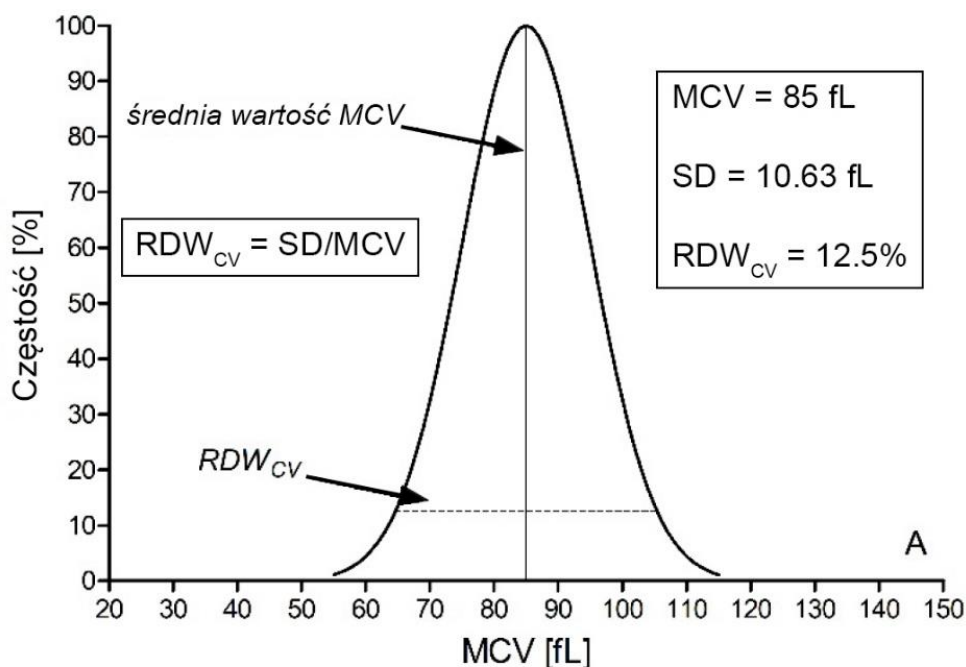
1.1.2. RDWcv i anizocytoza

Współczynnik zmienności rozkładu objętości krwinek czerwonych określa ilościowo różnorodność wielkości pojedynczych erytrocytów. Może być wyrażony jako RDW-SD – odchylenie standardowe lub jako RDWcv – współczynnik zmienności. Różnorodność wielkości krwinek czerwonych krążących we krwi nazywana jest anizocytozą (Rycina 2). Ponieważ erytrocyty są komórkami końcowymi, dojrzałymi i nie dzielącymi się, to całe swoje życie, trwające ok. 100-120 dni, spędzają w krążeniu. Dlatego RDWcv, jak wszystkie wskaźniki czerwonekrwinkowe, jest odzwierciedleniem tego, co działo się w krwinkach w tym czasie [7]. Zmiany wartości RDWcv dostarczają historycznych informacji o procesie dojrzewania krwinek czerwonych [8].

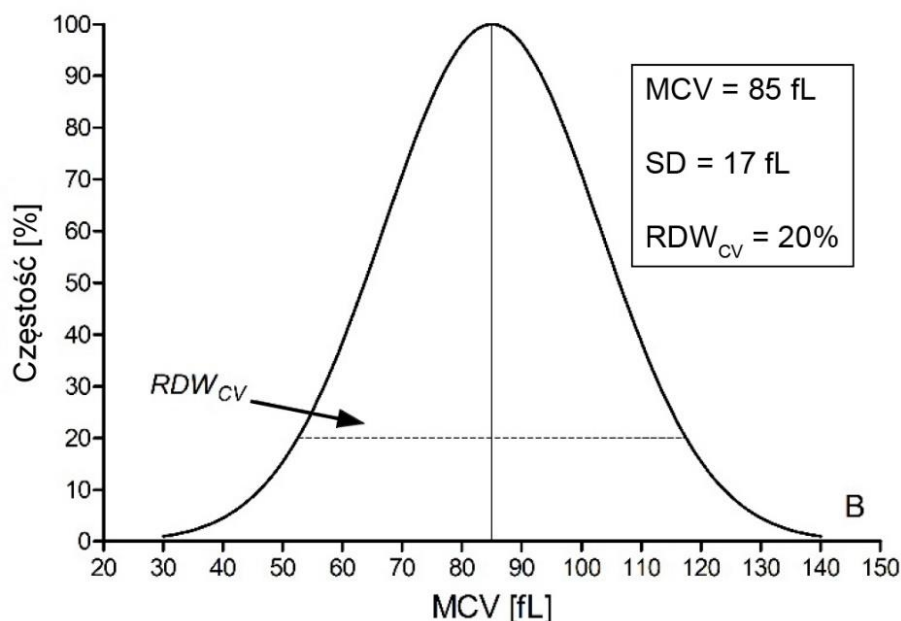


Rycina 2. Anizocytoza w rozmazie pod mikroskopem (za zgodą Sysmex Polska).

Do oceny parametrów hematologicznych stosuje się analizatory, które podają nie tylko liczbę erytrocytów, ale również informacje o rozkładzie ich wielkości w postaci histogramu, z którego możemy wyznaczyć RDW_{cv} i RDW-SD bez konieczności oceny pod mikroskopem (Rycina 3 i Rycina 4). Wartości referencyjne RDW_{cv} dla kobiet wynoszą 11,70-14,40%, a dla mężczyzn 11,60-14,40% [9]. Dla RDW-SD wartości te to 36,40-46,30 fl dla kobiet i 35,10-43,90 fl dla mężczyzn [9].



Rycina 3. Zależność między MCV a wartością RDW_{cv}; prawidłowa wartość RDW_{cv} (12,5%) (za zgodą autorów) [10].



Rycina 4. Zależność między MCV a wartością RDW_{cv}; podwyższona wartość RDW_{cv} (20,0%) (za zgodą autorów) [10].

Do obliczenia RDW_{cv} wykorzystuje się wzór [9]:

$$RDW_{cv} = \frac{1SD}{MCV} \times 100 [\%]$$

1SD – odchylenie standardowe szerokości (wielkości) krwinki

MCV – średnia objętość krwinki czerwonej (fL)

RDW_{cv} od lat odgrywa ważną rolę w diagnostyce różnicowej niedokrwistości. Nie wskazuje na ich etiologię, jednak w połączeniu z innymi wskaźnikami czerwonekrwinkowymi, głównie MCV i liczbą retikulocytów, a także parametrami gospodarki żelazem, pomaga ustalić przyczynę anemii [2]. Obniżone wartości RDW_{cv} zazwyczaj nie mają istotnego znaczenia diagnostycznego, choć można je obserwować w połączeniu z niskim stężeniem hemoglobiny w niedokrwistościach mikrocytarnych. Podwyższone RDW_{cv} jest obserwowane w anemii z niedoboru witaminy B12, kwasu foliowego, czasami również żelaza, w przewlekłych stanach zapalnych lub po transfuzji krwi [2, 11, 12]. W ostatnich latach zwrócono uwagę na wysokie RDW_{cv} u pacjentów z chorobami układu krążenia [7].

1.2. Współczynnik zmienności rozkładu objętości krwinek czerwonych w chorobach układu krążenia

Do podobnych wniosków co Felker i wsp. o roli prognostycznej RDWcv w przewlekłej HF doszli Su i wsp. oraz Hammarsten i wsp. potwierdzając, że RDWcv jest ważnym wskaźnikiem rokowniczym, obok NTproBNP (N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B, ang. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*) i LVEF, u osób z przewlekłą HF [13, 14]. Niekorzystne rokowanie u chorych z HF i wysokim RDWcv zaobserwowali również Senthong i wsp. [15]. Okonko i wsp. próbowali wyjaśnić mechanizm niedokrwistości u pacjentów z przewlekłą HF i zauważyli, że jest ona częściowo konsekwencją supresji erytropoezy przez działanie TNF α (ang. *tumor necrosis factor*) na komórki linii erytrocytarnej w szpiku kostnym. Występowanie u pacjentów podwyższonego RDWcv wiązało się z gorszym rokowaniem w HF [8]. Al-Najjar i wsp. zbadali, że wartość prognostyczna RDWcv jest silniejsza niż stężenie NT-proBNP w populacji z HF [16]. Ciesiołka wykazała istotną wartość rokowniczą RDWcv w przewidywaniu zgonu z przyczyn ogólnych lub transplantacji serca u osób z przewlekłą HF [17]. Kimmenade i wsp. stwierdzili u 205 chorych również z ostrą HF, że podwyższony RDWcv okazał się niezależnym wskaźnikiem rocznej śmiertelności [18].

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie RDWcv w innych grupach chorych, np. w niewydolności nerek [19-21], chorobach nowotworowych [22], ale również nadciśnieniu tętniczym [23], dyslipidemiach [24-26], migotaniu przedsionków [27-33], u pacjentów z miażdżycą tętnic obwodowych [34-39], zatorowością płuc [40], cukrzycą [36, 41-45], wadami wrodzonymi serca [46], a także z chorobą niedokrwinną serca (ang. *ischaemic heart disease*, IHD).

1.3. Choroba niedokrwienności serca

Choroba niedokrwienności obejmuje wszystkie stany chorobowe, w których dochodzi do niedokrwienia mięśnia sercowego. Do jej objawów mogą prowadzić zarówno sytuacje powodujące zmniejszenie dostarczania tlenu (zwężenie tętnic wieńcowych, wady zastawki aortalnej, niedokrwistość), jak i zwiększające zapotrzebowanie na tlen (nadczynność tarczycy, stres, kardiomiopatie) [47]. Jeśli przyczyną IHD są zmiany w tętnicach wieńcowych mówimy wówczas o chorobie wieńcowej (ang. *coronary artery disease*, CAD) [48].

Do rozwoju IHD najczęściej prowadzi miażdżycy tętnic wieńcowych. Proces tworzenia blaszek miażdżycowych przebiega przez wiele lat bezobjawowo. Dopiero gdy zmiany w naczyniach powodują zwężenie ich światła i upośledzenie przepływu krwi, powoduje to niedotlenienie mięśnia sercowego i wystąpienia objawów dławicowych [47, 48]. Niekorzystny wpływ na rozwój miażdżycy i jej klinicznych postaci, w tym CAD, mają liczne czynniki ryzyka np. niska aktywność fizyczna, palenie papierosów, nieprawidłowa dieta, nadwaga/otyłość i choroby współistniejące np. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej [49].

Częstość występowania IHD na świecie zwiększa się z wiekiem u obojga płci. U kobiet wynosi 5-7%, a u mężczyzn 4-7% w przedziale wiekowym od 45 do 64 lat. U osób starszych, między 65 a 84 r.ż., częstość ta wynosi 10-12% u kobiet i 12-14% u mężczyzn. W Polsce IHD jest rozpoznana u ok. 1,6 mln ludzi, co stanowi 4,2% populacji ogólnej [47]. Wg Światowej Organizacji Zdrowia liczba zgonów na świecie z powodu IHD wzrosła z 7 mln w 2002 roku do ponad 9 mln w 2019 [50]. W Polsce obserwuje się od kilku lat spadek śmiertelności w IHD, zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn, co tłumaczy się znacznym wzrostem wykonywanych zabiegów inwazyjnych i optymalizacją farmakoterapii, w tym stosowaniem leków przeciwplatek i statyn [49].

Rozpoznanie CAD jest oparte na obecności typowego bólu dławicowego, do zdiagnozowania którego, według wytycznych ESC (ang. *European Society of Cardiology*), muszą być spełnione wszystkie 3 kryteria wymienione w Tabeli 1 [48].

Tabela 1. Klasyfikacja kliniczna bólów w klatce piersiowej [48].

Typowy ból dławicowy	Spełnia wszystkie trzy poniższe kryteria:
	1. Uczucie dyskomfortu o charakterze ucisku zlokalizowane za mostkiem lub w okolicy szyi, żuchwy, ramienia, kończyny górnej
	2. Wywołany przez wysiłek fizyczny lub stres emocjonalny
	3. Ustępuje po kilku minutach odpoczynku lub w ciągu 5 min. po krótko działających azotanach
Nietypowy ból dławicowy	Spełnia dwa z powyższych kryteriów
Ból niedławicowy	Spełnia tylko jedno z powyższych kryteriów

Typowe objawy dławicowe zgłasza tylko ok. 10-15% osób z CAD, a ponad 60% ma bóle nietypowe lub niedławicowe [48, 51]. Do oceny nasilenia objawów duszniczy bolesnej wykorzystuje się klasyfikację Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego – CCS (ang. *Canadian Cardiovascular Society*) (Tabela 2).

Tabela 2. Klasyfikacja nasilenia duszniczy bolesnej wg CCS [48].

Stopień klasyfikacji CCS	Nasilenie wysiłku fizycznego wywołującego dusznicę
Klasa I	Bóle dławicowe pojawiają się przy ciężkich, długotrwałych wysiłkach fizycznych
Klasa II	Bóle dławicowe pojawiają się podczas wchodzenia po schodach powyżej 1. piętra lub przejściu 100-200 m po płaskim terenie
Klasa III	Bóle dławicowe pojawiają się przy wchodzeniu po schodach poniżej 1. piętra lub poniżej 100-200 m po płaskim terenie
Klasa IV	Bóle dławicowe pojawiają się samoistnie w spoczynku

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u osób starszych, nie występują typowe dolegliwości dławicowe, ale takie objawy jak zmęczenie, omdlenia, duszność czy zaburzenia rytmu serca [52]. U pacjentów z cukrzycą CAD ma często przebieg

bezobjawowy pod postacią niemego niedokrwienia [47]. CAD może przebiegać z długimi okresami stabilności, ale w każdej chwili może dojść do zaostrzenia objawów i wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (ang. *acute coronary syndrome*, ACS), spowodowanego często zakrzepem w tętnicy wieńcowej przez pęknięcie lub erozję blaszki miażdżycowej [48]. Obok procesów miażdżycowych w dużych tętnicach wieńcowych przyczyną CAD mogą być zmiany w naczyniach mniejszego kalibru (dławica mikronaczyniowa) lub ich skurcz (dławica naczynioskurczowa) [48].

Postępowanie terapeutyczne w CAD obejmuje kontrolę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (zaprzestanie palenia papierosów, wprowadzenie zdrowej diety, redukcję masy ciała i regularną aktywność fizyczną), wdrożenie optymalnej terapii poprawiającej rokowanie (kwas acetylosalicylowy, statyny, inhibitory konwertazy angiotensyny, beta blokery) i redukującej objawy niedokrwienia (azotany długo działające, leki beta adrenolityczne, blokery kanałów wapniowych i inne leki np. trimetazydynę). Ważnym elementem terapii w CAD jest leczenie rewaskularyzacyjne obejmujące przezskórną plastykę wieńcową (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI) lub pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. *coronary artery bypass grafting*, CABG) [47, 48].

1.4. Współczynnik zmienności rozkładu objętości krwinek czerwonych w chorobie niedokrwiennej serca

Wartość prognostyczną RDWcv oceniano u osób ze stabilną CAD [53-56], ACS [7, 57-65] i u pacjentów po zabiegach rewaskularyzacji [66, 67]. W roku 2008 ukazała się praca Tonelli i wsp., którzy u osób po przebytym zawale serca, ale bez HF, zauważyli, że w grupie z najwyższymi wartościami RDWcv ($RDWcv > 13.8\%$) jest prawie dwukrotnie wyższe ryzyko zgonu [55]. Do podobnych wniosków doszli Osadnik i wsp., ale u pacjentów ze stabilną CAD [56]. Badania Isik i wsp., Ma FL i wsp., Nagula i wsp., Keser i wsp. oraz Cetin i wsp. potwierdziły związek między podwyższoną wartością RDWcv a zarówno obecnością zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, jak i ich zaawansowaniem u osób z rozpoznaną CAD [68-72]. W dużej metaanalizie obejmującej 17113 osób Bao i wsp. zaobserwowali związek między podwyższonymi wartościami RDWcv a występowaniem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie z CAD poddanej przezskórnej koronaroplastyce [73]. Podobne wnioski wyciągnęli Abraham i wsp. w metaanalizie obejmującej 10410 pacjentów po przebytym ACS [74].

Zalawadiya i wsp. zauważyli, że u osób podzielonych w oparciu o wynik skali Framingham, oceniającej ryzyko wystąpienia w ciągu 10 lat choroby niedokrwiennej serca, podwyższone RDWcv jest niezależnym wskaźnikiem ryzyka rozwoju IHD w przyszłości [75]. Ren i wsp. przebadali populację 1442 chorych z rozpoznaną IHD i stwierdzili, że RDWcv jest silnym wskaźnikiem prognostycznym, zarówno zgonu sercowo-naczyniowego, jak i incydentów ACS [76]. W innym badaniu u osób z ostrym zespołem wieńcowym typu STEMI (zawał serca z uniesieniem odcinka ST, ang. *ST elevation myocardial infarction*) poddanych pierwotnej PCI Uyarel i wsp. zaobserwowali, że w grupie z najwyższymi wartościami RDWcv (śr. $16.1 \pm 1.6\%$) w porównaniu do grupy, gdzie RDWcv nie było podwyższone (śr. $13.4 \pm 0.8\%$) występowało zwiększone ryzyko śmiertelności i ponownej hospitalizacji [77].

Liczne badania u osób z chorobą niedokrwinną serca potwierdziły wartość prognostyczną RDWcv. Próbuąc wyjaśnić to zagadnienie analizowano niekorzystną rolę cytokin zapalnych [8, 22, 34, 78-80], stresu oksydacyjnego [8, 81-85] albo nieprawidłowego metabolizmu żelaza [86, 79]. Jednak mechanizm prowadzący do podwyższenia RDWcv nie został do końca poznany.

Do tej pory oceniano głównie wartość prognostyczną RDWcv. Miażdżyca prowadząca do rozwoju CAD jest przewlekłym procesem i przez długie lata przebiega bezobjawowo. RDWcv odzwierciedla zaburzenia funkcjonowania szpiku kostnego, w którym zachodzi erytropoeza. Nie znalazłam publikacji, w których scharakteryzowano pacjentów z CAD w zależności od wielkości RDWcv. Zakładam, że chorzy z CAD i różnymi wartościami RDWcv nie stanowią jednorodnej grupy i mogą się różnić między sobą pod wieloma względami.

2. HIPOTEZY BADAWCZE PRACY

1. Zakładam, że istnieje związek między wartością RDWcv a parametrami klinicznymi u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i potwierdzonym angiograficznie istotnym zwężeniem światła co najmniej jednej tętnicy wieńcowej.
2. Zakładam, że w całej grupie takich pacjentów istnieją istotne różnice kliniczne między chorymi z wyższymi a niższymi wartościami RDWcv.

3. CELE PRACY

Celem mojej pracy jest:

1. Ocena potencjalnych związków między wartościami RDWcv a parametrami klinicznymi u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i potwierdzonym angiograficznie istotnym zwężeniem światła co najmniej jednej tętnicy wieńcowej.
2. Porównanie w tej grupie parametrów klinicznych między osobami z najwyższego tercyla RDWcv z chorymi z niższych tercylu RDWcv.

4. MATERIAŁ I METODY

4.1. Opis grupy badanej

Badanie miało charakter retrospektywny i objęło 200 dorosłych pacjentów rasy kaukaskiej ze stabilną CAD, hospitalizowanych w latach 2013-2016 w Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w celu wykonania ze wskazań klinicznych angiografii tętnic wieńcowych w trybie planowym.

CAD została rozpoznana w oparciu o występowanie typowego bólu dławicowego, definiowanego według aktualnych wytycznych ESC jako uczucie dyskomfortu zlokalizowanego za mostkiem, wywołanego przez wysiłek fizyczny lub stres emocjonalny i przemijającego po kilku minutach odpoczynku lub w ciągu 5 minut po podaniu krótko działających azotanów [48]. U wszystkich pacjentów stosowano optymalną farmakoterapię w oparciu o obowiązujące zalecenia ESC dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej z 2013 r. [48].

4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Kryterium włączenia do badania było rozpoznanie stabilnej CAD. Zaawansowanie dusznicy bolesnej oceniano wykorzystując klasyfikację CCS (klasy I-III) (Tabela 2). Angiograficznym kryterium włączenia do badania było stwierdzenie istotnego zwężenia światła co najmniej jednej z głównych tętnic wieńcowych: pnia lewej tętnicy wieńcowej (LTW), gałęzi przedniej zstępującej (GPZ), gałęzi okalającej (GO) oraz prawej tętnicy wieńcowej (PTW).

Z badania były wykluczone osoby z dusznicą niestabilną (klasa CCS IV lub CCS II i III, gdy dolegliwości wieńcowe pojawiły się poniżej ostatnich 2 miesięcy), z rozpoznaną niedokrwistością, po istotnych krwawieniach i przetoczeniach krwi w ciągu ostatnich 3 miesięcy, z ciężkimi wadami serca, po wymianie lub plastyce zastawek, z kardiomiopatią przerostową, po przebytych w ostatnich 3 miesiącach zawale serca i te, które stosowały preparaty żelaza, kwasu foliowego i wit. B12 w ostatnich 4 miesiącach.

4.3. Metody badawcze

4.3.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Do badania wykorzystano standardowo oceniane parametry kliniczne, a także wykonane rutynowo badania laboratoryjne, wybrane pomiary hemodynamiczne i echokardiograficzne. W dokumentacji medycznej przeanalizowano dane dotyczące występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym palenia papierosów i objawów CAD. Z wywiadu wykorzystano informacje o wcześniejszych przewlekłych chorobach, z uwzględnieniem przebytego zawału serca, obecności nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, migotania przedsionków i jego rodzajach, udaru lub przemijającego niedokrwienia mózgu, niewydolności serca, niewydolności nerek, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i astmy oskrzelowej, chorób tarczycy, przewlekłych chorób zapalnych i nowotworowych, a także o przebytych zabiegach rewaskularyzacji mięśnia sercowego, czyli PCI i/lub CABG. U chorych z HF uwzględniono jej kliniczne zaawansowanie z użyciem klasyfikacji czynnościowej HF wg NYHA (Tabela 3). W celu oszacowania nagromadzenia różnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego użyto skali CHA₂DS-VASc oceniającej rutynowo wystąpienie ryzyka udaru niedokrwinnego (Tabela 4).

Tabela 3. Klasyfikacja czynnościowa niewydolności serca wg New York Heart Association [47].

Stopień klasyfikacji NYHA	Charakterystyka występujących objawów klinicznych
Klasa I	Zwykła aktywność fizyczna nie wywołuje uczucia duszności, zmęczenia lub kołatania serca. Bez ograniczenia wydolności.
Klasa II	Przeciętna aktywność fizyczna wywołuje uczucie duszności, zmęczenia lub kołatania serca. Niewielkie ograniczenie wydolności.
Klasa III	Niewielka aktywność fizyczna wywołuje uczucie duszności, zmęczenia lub kołatania serca. Znaczne ograniczenie wydolności.
Klasa IV	Objawy duszności, zmęczenia lub kołatania serca występują w spoczynku, każda aktywność fizyczna te objawy nasila.

Tabela 4. Skala ryzyka wystąpienia udaru niedokrwinnego – CHA2DS2-VASc (wg ESC) [47].

Czynnik ryzyka	Punkty
C Objawy niewydolności serca/upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory z $EF \leq 40\%$	1
H Nadciśnienie tętnicze	1
A2 Wiek ≥ 75 lat	2
D Cukrzyca	1
S2 Udar mózgu/przemijające niedokrwienie mózgu/incydent zakrzepowo-zatorowy	2
V Choroba naczyniowa (przebyty zawał serca, miażdżycy tętnic obwodowych, blaszka miażdżycowa w aorcie)	1
A Wiek 65-74 lata	1
Sc Płeć żeńska	1

Wykorzystano następujące dane z badania przedmiotowego:

- wartość tętniczego ciśnienia skurczowego krwi (ang. *systolic blood pressure*, SBP),
- wartość tętniczego ciśnienia rozkurczowego krwi (ang. *diastolic blood pressure*, DBP),
- wartość spoczynkowej częstości pracy serca (ang. *heart rate*, HR),
- wartość wzrostu i ciężaru ciała chorego.

Użyto ich w celu wyliczenia poniższych parametrów pochodnych wg wzorów:

- PP (ciśnienie tętna, ang. *pulse pressure*) = $SBP - DBP$
- FPP (cząstkowe ciśnienie tętna, ang. *fractional pulse pressure*) = PP/MBP
- MBP (średnie ciśnienie tętnicze, ang. *mean blood pressure*) = $DBP + 1/3PP$
- RPP (produkt podwójny, ang. *rate-pressure product*) = $HR \times SBP$
- BMI (wskaźnik masy ciała, ang. *body mass index*) = $\text{ciężar ciała}/\text{wzrost}^2$

Przeanalizowano także spoczynkowy, 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram wykonywany standardowo przy przyjęciu do szpitala.

4.3.2. Badania laboratoryjne

Wykorzystano dane pochodzące z rutynowo wykonywanych badań laboratoryjnych w Centralnym Laboratorium Analityczno-Biochemicznym Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącieckiego w Poznaniu. Wszystkie parametry morfologiczne krwi, w tym stężenie hemoglobiny (HGB), średnią objętość krwinki czerwonej (MCV), średnią masę hemoglobiny w krwince czerwonej (MCH), średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej (MCHC), hematokryt (HCT), liczbę krwinek czerwonych (RBC), białych (WBC), płytek krwi (PLT), zostały oznaczone w automatycznym hematologicznym analizatorze SYSMEX XN1000 (Sysmex Corporation, Japonia). Analizator hematologiczny Sysmex dostarcza informacji o dodatkowych wskaźnikach, takich jak RDWcv i RDW-SD.

Określenie wartości RDW-SD w analizatorach Sysmex opiera się na pomiarze szerokości krzywej rozkładu objętości krwinek czerwonych (histogramu). Im szersza krzywa, tym większa wartość RDW-SD (Rycina 2) [9]. Do analizy użyto również wyników następujących badań biochemicznych wykonanych w aparacie Cobas 6000 (Roche, Niemcy): stężenia troponiny T, kreatyniny, glukozy, cholesterolu całkowitego, frakcji LDL (lipoproteina o niskiej gęstości, ang. *low-density lipoprotein*) i HDL (lipoproteina o wysokiej gęstości, ang. *high density lipoprotein*), trójglicerydów, hormonu tyreotropowego (TSH), sodu i potasu, aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i alaninowej (AlAT). Obliczono stosunek frakcji LDL do HDL oraz AspAT do AlAT (wskaźnik de Ritisa). Wartość szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) wyliczono według uproszczonego wzoru MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) uwzględniającego płeć, wiek pacjenta oraz stężenie kreatyniny [87-89]:

$$\text{eGFR [ml/min/1,73m}^2\text{]} = 175 \times \text{stężenie kreatyniny [mg/dl]}^{-1,154} \times \text{wiek}^{-0,203} \\ \times 0,742 \text{ dla płci żeńskiej}$$

4.3.3. Badanie echokardiograficzne

Wykorzystano wyniki spoczynkowej przekłatkowej echokardiografii (2D+M+PW+CW+CD) wykonywanej aparatem VIVID E9 GE Healthcare u wszystkich pacjentów przed angiografią tętnic wieńcowych w Pracowni Nieinwazyjnej Diagnostyki

Chorób Układu Krążenia. Protokół badania obejmował zawsze standardową ocenę serca zgodnie z wytycznymi Grupy Roboczej Sekcji Echokardiografii PTK [90], w tym:

- grubość przegrody międzykomorowej (ang. *interventricular septum*, IVS),
- grubość tylnej ściany lewej komory (ang. *left ventricular posterior wall*, LVPW),
- wymiar prawej komory (ang. *right ventricle*, RV),
- wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (ang. *left ventricular end-diastolic dimension*, LVEDd),
- wymiar końcowoskurczowy lewej komory (ang. *left ventricular end-systolic dimension*, LVESd),
- wymiar lewego przedsionka (ang. *left atrium*, LA) przed otwarciem zastawki mitralnej,
- frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) wg Simpsona,
- masę lewej komory (ang. *left ventricular mass*, LVM),
- wskaźnik masy lewej komory (ang. *left ventricular mass index*, LVMI).

LVEF oznaczano według metody Simpsona dokonując pomiarów LVEDV i LVESV w projekcjach dwujamowej i czterojamowej [90]:

$$\text{LVEF} = (\text{LVEDV} - \text{LVESV}) / \text{LVEDV} \times 100\%$$

LVEDV – objętość końcoworozkurczowa lewej komory (ang. *left ventricular end-diastolic volume*)

LVESV – objętość końcowoskurczowa lewej komory (ang. *left ventricular end-systolic volume*)

LVM obliczano z wykorzystaniem wzoru Devereux [90]:

$$\text{LVM [g]} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{LVEDd} + \text{PWTd} + \text{SWTd})^3 - (\text{LVEDd})^3] + 0,6$$

LVEDd – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory

PWTd – grubość końcoworozkurczowa ściany tylnej

SWTd – grubość końcoworozkurczowa przegrody międzykomorowej

$$\text{LVMI [g/m}^2\text{]} = \text{LVM/BSA}$$

BSA – powierzchnia ciała (ang. *body surface area*)

BSA wyznaczono ze wzoru Dubois-Dubois:

$$\text{BSA [m}^2\text{]} = 0,007184 \times \text{wzrost [cm]}^{0,725} \times \text{masa ciała [kg]}^{0,425}$$

4.3.4. Badanie angiograficzne tętnic wieńcowych

W analizowanej grupie chorych wykonano badanie angiograficzne tętnic wieńcowych aparatem firmy Philips model Allura XPER FD10 w Centralnej Pracowni Hemodynamicznej Kliniki Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych. Rutynowo badanie przeprowadzono po znieczuleniu miejscowym i wprowadzeniu cewnika z dostępu promieniowego lub udowego, następnie podawano pacjentom dożylnie środek kontrastowy i wykorzystując promieniowanie rentgenowskie oceniano obecność zwężeń w tętnicach wieńcowych. Zwężenie istotne zdefiniowane było jako zwężenie $\geq 40\%$ w przypadku pnia lewej tętnicy wieńcowej, a w przypadku pozostałych głównych tętnic wieńcowych $\geq 50\%$ średnicy naczynia ($\geq 75\%$ jego pola przekroju) [48, 91].

4.3.5. Analiza statystyczna

Test D'Agostino-Pearson został wykorzystany do oceny rozkładu danych ciągłych. Z wyjątkiem skal przyjmujących dyskretne wartości (CCS, NYHA, CHA₂DS₂-VASc), pozostałe dane miały rozkład normalny. Z tego powodu, do ich podsumowania zastosowano ich średnią i odchylenie standardowe (SD). Dane dyskretne opisano jako medianę i wartości odpowiadające 25. i 75. percentylowi. Wszystkich pacjentów w zależności od wartości RDWcv przydzielono do jednego z trzech tercyl. Tercyle T1 i T2 połączono w jedną grupę.

Porównania danych między grupami T1&T2 a T3 przeprowadzono odpowiednio przy pomocy t-testu lub testu Mann-Whitney'a dla danych niesparowanych. Dla zmiennych, które istotnie różniły się między grupami w t-teście przeprowadzono dodatkowo analizę kowariancji (ANCOVA) dostosowaną do wieku, płci i wartości BMI. Wyniki tej analizy zaprezentowano jako szacunkowa średnia brzegowa (ang. *estimated marginal mean*, EMM) i odchylenie standardowe (ang. *standard error*, SE). Ponieważ wartość eGFR jest matematycznie zależna od wieku, nie oceniano tego parametru przy pomocy ANCOVA.

Parametry binomialne i jakościowe opisano jako wartość N i procent, a porównania między grupami T1&T2 a T3 przeprowadzono przy pomocy dokładnego testu Fishera. Analiza statystyczna została wykonana przy pomocy programu MedCalc® Statistical Software wersja 20.006 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgia). Za istotne statystycznie przyjęto wyłącznie wartości $p < 0,05$.

5. WYNIKI

5.1. Charakterystyka kliniczna całej badanej grupy.

Podsumowanie danych klinicznych, demograficznych i zastosowanych skal: CCS, NYHA i CHA₂DS₂-VASc całej grupy zamieściłam w Tabeli 5.

Tabela 5. Charakterystyka kliniczna badanej grupy (N=200).

Parametr		Grupa badana (N=200)	
		N	%
Płeć męska		153	76,5
Palenie papierosów		75	37,5
Przebyty zawał serca		85	42,5
Stan po PCI		77	38,5
Niewydolność serca		77	38,5
Nadciśnienie tętnicze		165	82,5
Cukrzyca		74	37
Migotanie przedsionków		29	14,5
TIA/udar niedokrwienny		10	5
Niewydolność nerek		26	13
COPD/astma oskrzelowa		20	10
Przewlekłe choroby zapalne		20	10
Choroby nowotworowe		7	3,5
Choroby tarczycy		28	14
CCS	I	22	11
	II	156	78
	III	22	11
NYHA	I	123	61,5
	II	11	5,5
	III	57	28,5
	IV	9	4,5
CHA ₂ DS ₂ -VASc punkty	1	10	5
	2 i więcej	190	95

Skróty: BMI, wskaźnik masy ciała; CABG, pomostowanie aortalno-wieńcowe; CCS, Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne; CHA₂DS₂-VASc, skala; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; PCI, przeszłorna plastyka wieńcowa; COPD, przewlekła obturacyjna choroba płuc; TIA, przemijające niedokrwienie mózgu.

W całej grupie średnia wieku wynosiła niecałe 65 lat. Mężczyźni stanowili ponad ¾ badanych. Palaczami papierosów była nieco ponad ⅓ osób, a średnia wartość BMI wynosiła prawie 28 kg/m². Według klasyfikacji klinicznej dusznicy bolesnej CCS przeważająca część pacjentów była w klasie II, tylko po 11% chorych w klasie I i III. Większość osób miała rozpoznane nadciśnienie tętnicze, prawie połowa przeżyła zawał

serca i podobna grupa została poddana zabiegom rewaskularyzacji. U prawie co trzeciego pacjenta rozpoznano niewydolność serca, z czego nieco mniej niż $\frac{2}{3}$ była w klasie NYHA I, a ok. $\frac{1}{3}$ w klasie NYHA III lub IV. Około 30% osób leczyło się z powodu cukrzycy, u ok. 15% rozpoznano migotanie przedsionków, ale tylko 5% przebyło incydent niedokrwienności mózgu.

Wszyscy chorzy otrzymywali kwas acetylosalicylowy, prawie $\frac{2}{3}$ pacjentów również drugi lek przeciwplatek (klopidogrel). Większość chorych przyjmowała statyny, beta-bloker oraz ACEI lub ARB. $\frac{1}{4}$ osób stosowała nitraty i bloker kanałów wapniowych, a prawie połowa leki moczopędne. Charakterystykę leczenia farmakologicznego badanej grupy zamieściłam w Tabeli 6.

Tabela 6. Charakterystyka stosowanego leczenia farmakologicznego w badanej grupie.

LEK	Grupa badana (N=200)	
	N	%
Kwas acetylosalicylowy	200	100
Klopidogrel	134	67
Beta-bloker	186	93
ACEI/ARB	178	89
Statyna	195	97,5
Ca bloker	44	22
Nitrat	52	26
Diuretyk	89	44,5
Amiodaron	10	5
Digoksyna	6	3
VKA	23	11,5
NOAC	7	3,5
Antagonista aldosteronu	57	28,5
Insulina	20	10
Doustny lek hipoglikemizujący	46	23

Skróty: ACEI, inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB, antagonist receptoru angiotensyny II; NOAC, nowe doustne leki przeciwkrzepliwie; VKA, antagonist witaminy K.

Podsumowanie ciągłych danych klinicznych zamieściłam w Tabeli 7, a danych dyskretnych w Tabeli 8.

Tabela 7. Wartości parametrów klinicznych, hemodynamicznych, laboratoryjnych w badanej grupie.

Parametr	Wszyscy pacjenci (N=200)
Dane kliniczne	
Wiek (lata)	64,81±9,91
BMI (kg/m ²)	27,89±4,34
HR (uderzenia/min)	69,32±11,65
SBP (mmHg)	137,38±20,29
DBP (mmHg)	79,18±12,81
PP (mmHg)	58,20±16,47
FPP (mmHg)	59,04±16,39
RPP (mmHg x uderzenia/min)	9535±2221,71
Wyniki laboratoryjne	
RBC (10 ⁶ /μl)	4,51± 0,43
HCT (%)	39,90±3,32
HGB (g/dl)	13,98±1,32
MCH (pg)	31,08±1,74
MCHC (g/dl)	35,01±1,10
MCV (fl)	88,78±4,43
RDWcv (%)	13,87±1,09
WBC (10 ³ /μl)	7,66±2,06
PLT (10 ³ /μl)	333,21±1499,31
Opadanie krwinek czerwonych (mm/h)	15,18±13,64
Troponina T (ng/l)	20,20±21,07
Kreatynina (mg/dl)	1,02±0,48
eGFR wg MDRD (ml/min/1.73 m ²)	81,66±22,99
Glukoza (mg/dl)	117,57±32,82
Potas (mmol/l)	4,23±0,42
Sód (mmol/l)	140,97±2,43
Cholesterol całkowity (mg/dl)	168,33±43,40
HDL (mg/dl)	51,06±15,07
LDL (mg/dl)	93,12±36,96
Trójglicerydy (mg/dl)	123,98±56,29
TSH (mU/l)	1,96±2,59
AspAT/AlAT	1,00±0,33
LDL/HDL	1,96±0,95
Parametry echokardiograficzne	
IVS (mm)	12,75±2,69
LVPW (mm)	12,05±2,70
RV (mm)	27,49±4,25
LVEDd (mm)	49,55±7,89
LVESd (mm)	36,10±9,52
LVEF (%)	51,37±12,11
LVM (g)	247,96±93,28
LVMI (g/m ²)	127,52±43,93
LA (mm)	39,95 ±6,94

Skróty: AlAT, aminotransferaza alaninowa; AspAT, aminotransferaza asparaginianowa; BMI, wskaźnik masy ciała; DBP, rozkurczowe ciśnienie krwi; eGFR, szacunkowa wielkość filtracji kłębuszkowej; FPP, cząstkowe ciśnienie tętna; HCT, hematokryt; HGB, hemoglobina; HDL, lipoproteina o wysokiej gęstości; HR, częstość pracy serca; IVS, przegroda międzykomorowa; LA, lewy przedsionek; LDL, lipoproteina o niskiej gęstości; LVEDd, wymiar

końcoworozkurczowy lewej komory; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; LVESd, wymiar końcowoskurczowy lewej komory; LVM, masa lewej komory; LVMI, wskaźnik masy lewej komory; LVPW, tylna ściana lewej komory; MCH, średnia masa hemoglobiny w krwince; MCHC, średnie stężenie hemoglobiny w krwince; MCV, średnia objętość krwinki; PLT, płytki krwi; PP, ciśnienie tętna; RBC, krwinki czerwone; RDWcv, współczynnik zmienności rozkładu objętości krwinek czerwonych; RPP, produkt podwójny; RV, prawa komora; SBP, skurczowe ciśnienie krwi; TSH, hormon tyreotropowy; WBC, krwinki białe.

Tabela 8. Wartości dyskretne wybranych skal w badanej grupie.

Skala	Grupa badana	
	Mediana	25.-75. percentyl
CCS	2,00	2,00-2,00
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,00	3,00-4,00
NYHA	0,00	0,00-2,00

Skróty: CCS, Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne; CHA₂DS₂-VASc, skala; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne.

5.2. Porównanie grup z podziałem na tercyle (T1&T2 vs T3)

W połączonej grupie T1&T2 (n=134) wartości RDWcv mieściły się w przedziale od 11,40 do 14,10% (średnia wartość RDWcv w tej grupie wynosiła 13,30%), a w grupie T3 (n=66) w przedziale od 14,20 do 20,70% (średnia wartość w tej grupie wynosiła 15,01%).

Porównanie danych jakościowych i zastosowanych skal: CCS, NYHA, CHA₂DS₂-VASc w obu grupach zamieściłam w Tabeli 9, a stosowanego leczenia farmakologicznego w Tabeli 10.

Tabela 9. Podsumowanie danych klinicznych wszystkich chorych (N=200) i porównanie pacjentów należących do tercyli T1&T2 (N=134) oraz T3 (N=66) RDWcv.

Parametr/skala		Wszyscy pacjenci (N=200)		Pacjenci T1&T2 (N=134)		Pacjenci T3 (N=66)		Wartość P
		N	%	N	%	N	%	
Płeć męska		153	76,5	107	79,85	46	69,70	0,115 [#]
Palenie papierosów		75	37,5	53	39,55	22	33,33	0,439 [#]
Przebyty zawał serca		85	42,5	55	41,04	30	45,45	0,648 [#]
Stan po PCI		77	38,5	47	35,07	30	45,45	0,167 [#]
Niewydolność serca		77	38,5	48	35,82	29	43,94	0,283 [#]
Nadciśnienie tętnicze		165	82,5	111	82,84	54	81,82	0,846 [#]
Cukrzyca		74	37	49	36,57	25	37,88	0,877 [#]
Migotanie przedsionków		29	14,5	15	11,20	14	21,21	0,164 [*]
TIA/udar niedokrwienny		10	5	6	4,48	4	6,06	0,732 [#]
Niewydolność nerek		26	13	9	6,71	17	25,76	0,001 [#]
COPD/astma oskrzelowa		20	10	11	8,20	9	13,63	0,315 [#]
Przewlekłe choroby zapalne		20	10	12	8,95	8	12,12	0,465 [#]
Choroby nowotworowe		7	3,5	4	2,98	3	4,54	0,266 [*]
Choroby tarczycy		28	14	16	11,94	12	18,18	0,273 [*]
CCS	I	22	11	16	11,94	6	9,09	0,325 [*]
	II	156	78	105	78,36	51	77,27	
	III	22	11	13	9,70	9	13,63	
NYHA	I	123	61,5	86	64,18	37	56,06	0,339 [*]
	II	11	5,5	6	4,48	5	7,57	
	III	57	28,5	36	26,87	21	31,81	
	IV	9	4,5	6	6,72	3	4,54	
CHA ₂ DS ₂ -VASc punkty	1	10	5	8	4	2	1	0,801 [*]
	2 i więcej	190	95	126	63	64	32	

* Chi-kwadrat Pearsona; # dokładny test Fishera;

Skróty: BMI, wskaźnik masy ciała; CABG, pomostowanie aortalno-wieńcowe; CCS, Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne; CHA₂DS₂-VASc, skala; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; PCI, przeszłokórna plastyka wieńcowa; COPD, przewlekła obturacyjna choroba płuc; TIA, przemijające niedokrwienie mózgu.

Tabela 10. Porównanie stosowanego leczenia farmakologicznego w T1&T2 vs T3.

LEK	Wszyscy pacjenci (N=200)		Pacjenci T1&T2 (N=134)		Pacjenci T3 (N=66)		Wartość P
	N	%	N	%	N	%	
Kwas acetylosalicylowy	200	100	134	100,00	66	100,00	1,000
Klopidogrel	134	67	87	64,92	47	71,21	0,426
Beta-bloker	186	93	122	91,04	64	96,97	0,150
ACEI/ARB	178	89	118	88,06	60	90,91	0,636
Statyna	195	97,5	132	98,51	63	95,45	0,334
Ca bloker	44	22	29	21,64	15	22,73	0,858
Nitrat	52	26	36	26,86	16	24,24	0,735
Diuretyk	89	44,5	55	41,04	34	51,51	0,176
Amiodaron	10	5	4	2,98	6	9,09	0,084
Digoksyna	6	3	5	3,73	1	1,51	0,666
VKA	23	11,5	14	10,45	9	13,64	0,491
NOAC	7	3,5	4	2,98	3	4,54	0,686
Antagonista aldosteronu	57	28,5	36	26,86	21	31,82	0,507
Insulina	20	10	11	8,20	9	13,64	0,315
Doustny antykoagulant	46	23	32	23,88	14	21,21	0,724

Skróty: ACEI, inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB, antagonist receptoru angiotensyny II; NOAC, nowe doustne leki przeciwkrzepliwe; VKA, antagonist witaminy K.

Porównanie danych klinicznych, parametrów laboratoryjnych i echokardiograficznych pacjentów z tercylu T1&T2 vs T3 RDWcv zamieściłam w Tabeli 11, a danych dyskretnych wybranych skal w Tabeli 12.

Tabela 11. Porównanie cech klinicznych i wyników badań między osobami z T1&T2 (N=134) vs T3 (N=66) RDWcv (t-test).

Parametr	T1&T2 (N=134)	T3 (N=66)	Wartość P
Dane kliniczne (średnia±SD)			
Wiek (lata)	63,14±9,16	68,20±10,58	0,0006
BMI (kg/m ²)	28,00± 4,22	27,67±4,59	0,6113
HR (uderzenia/min)	67,96±10,91	72,09±12,65	0,0178
SBP (mmHg)	135,78±19,80	140,61±21,03	0,1142
DBP (mmHg)	79,33±11,86	78,88±14,63	0,8161
PP (mmHg)	56,46±16,42	61,73±16,11	0,0329
FPP (mmHg)	57,71±16,06	62,84±16,64	0,0373
RPP (mmHg x uderzenia/min)	9242,63±2116,66	10131,47±2325,29	0,0075
Wyniki laboratoryjne (średnia ±SD)			
RBC (106/μl)	4,57±0,39	4,39±0,48	0,0041
HCT (%)	40,52±3,09	38,66±3,43	0,0002
HGB (g/dl)	14,31±1,19	13,30±1,33	<0,0001
MCH (pg)	31,39±1,62	30,44±1,82	0,0002
MCHC (g/dl)	35,32±1,01	34,38±1,01	<0,0001
MCV (fl)	88,88±4,17	88,57±4,95	0,6477
RDWcv (%)	13,30±0,57	15,01±0,98	<0,0001
WBC (103/μl)	7,52±1,99	7,93±2,18	0,1852
PLT (103/μl)	384,18±1831,31	229,74±60,51	0,4947
Opadanie krwinek czerwonych (mm/h)	13,67±10,24	18,24±18,46	0,0255
Troponina T (ng/l)	17,93±19,92	24,82±22,69	0,0292
Kreatynina (mg/dl)	0,96±0,38	1,14±0,61	0,0116
eGFR wg MDRD (ml/min/1.73 m ²)	85,69±20,80	73,47±25,13	0,0003
Glukoza (mg/dl)	118,36±34,13	115,97±30,17	0,6296
Potas (mmol/l)	4,18±0,41	4,34±0,44	0,0092
Sód (mmol/l)	140,99±2,20	140,94±2,85	0,9009
Cholesterol całkowity (mg/dl)	166,61±44,76	171,82±40,58	0,4264
HDL (mg/dl)	52,08±15,33	48,97±14,40	0,1701
LDL (mg/dl)	91,06±37,72	97,30±35,28	0,2623
Trójglicerydy (mg/dl)	121,43±50,37	129,15±66,87	0,3627
TSH (mU/l)	1,80±2,30	2,28±3,09	0,2161
AspAT/AlAT	0,95±0,32	1,08±0,34	0,0083
LDL/HDL	1,85±0,86	2,18±1,08	0,0223
Parametry echokardiograficzne (średnia ±SD)			
IVS (mm)	12,53±2,56	13,18±2,92	0,1075
LVPW (mm)	11,96±2,98	12,24±2,02	0,4806
RV (mm)	27,25±3,79	27,96±5,07	0,2742
LVEDd (mm)	49,63±7,62	49,36±8,45	0,8201
LVESd (mm)	36,10±9,24	36,09±10,12	0,9966
LVEF (%)	51,90±12,25	50,27±11,85	0,3721
LVM (g)	244,60±96,44	254,78±86,81	0,4693
LVMi (g/m ²)	124,68±43,78	133,28±44,01	0,1936
LA (mm)	39,37±6,41	41,11±7,84	0,0971
Prędkość fali E (cm/s)	74,26±21,49	83,57±29,08	0,0141

Skróty: AlAT, aminotransferaza alaninowa; AspAT, aminotransferaza asparaginianowa; BMI, wskaźnik masy ciała; DBP, rozkurczowe ciśnienie krwi; eGFR, szacunkowa wielkość filtracji kłębuszkowej; FPP, cząstkowe ciśnienie tętna; HCT, hematokryt; HGB, hemoglobina; HR, częstość pracy serca; IVS, przegroda międzykomorowa; LA, lewy

przedsionek; LVEDd, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; LVESd, wymiar końcowoskurczowy lewej komory; LVM, masa lewej komory; LVMI, wskaźnik masy lewej komory; LVPW, tylne ścianki lewej komory; MCH, średnia masa hemoglobiny w krwince; MCHC, średnie stężenie hemoglobiny w krwince; MCV, średnia objętość krwinki; PLT, płytki krwi, PP, ciśnienie tętna; RBC, krwinki czerwone; RDWcv, współczynnik zmienności rozkładu objętości krwinek czerwonych; RPP, produkt podwójny; RV, prawa komora; SBP, skurczowe ciśnienie krwi; SD, odchylenie standardowe; TSH, hormon tyreotropowy; WBC, krwinki białe.

Tabela 12. Porównanie danych dyskretnych wybranych skal między T1&T2 vs T3.

Skala	T1&T2		T3		Wartość P
	Mediana	25.-75. percentyl	Mediana	25.-75. percentyl	
CCS	2,00	2,00-2,00	2,00	2,00-2,00	0,326*
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,00	2,00-4,00	4,00	3,00-5,00	0,009*
NYHA	0,00	0,00-2,00	0,00	0,00-2,00	0,340*

*Mann-Whitney test

Skróty: CCS, Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne; CHA₂DS₂-VASc, skala; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne.

Po porównaniu obydwu grup T1&T2 oraz T3, poza wiekiem pacjentów, nie stwierdziłam istotnych różnic demograficznych. Pacjenci z tercyla T3 byli o ok. 5 lat starsi od pozostałych. Nie zaobserwowałam różnic w wartościach SBP i DBP, natomiast chorzy z tercyla T3 mieli o ok. 4 uderzenia/minutę wyższą spoczynkową czynność serca, wyższe o 6 mmHg PP, wyższe o ok. 5 mmHg FPP i o ok. 8% RPP oraz o ok. 9 cm/s prędkość fali E napływu wczesnorozkurczowego przez zastawkę mitralną.

Chorzy z T3 mieli o ok. $0,2 \times 10^6/\mu\text{l}$ mniejszą liczbę krwinek czerwonych, niższe o ok. 1 g/dl stężenie hemoglobiny i o ok. 2% wartość hematokrytu oraz o ok. 1 pg MCH i o ok. 1 g/dl MCHC. Wydaje się jednak, że te różnice istotne statystycznie są bez znaczenia klinicznego.

U osób z T3 stwierdziłam szybsze o ok. 4.5 mm/h opadanie krwinek czerwonych, wyższe stężenie troponiny T o ok. 2 ng/l, potasu o ok. 0,15 mmol/l, kreatyniny o ok. 0,2 mg/dl i niższe o ok. 12 ml/min/1,73 m² wartości eGFR wg MDRD, a także wyższe wartości AspAT/AlAT o ok. 0,13, LDL/HDL o ok. 0,33 i o 1 punkt więcej w skali CHA₂DS₂-VASc.

Dla zmiennych, które istotnie różniły się między grupami T3 i T1&T2 w t-teście przeprowadziłam dodatkowo analizę kowariancji (ANCOVA) dostosowaną do wieku, płci i wartości BMI badanych (Tabela 13).

Tabela 13. Porównanie testem ANCOVA dostosowanym do płci, wieku, BMI pacjentów z najwyższego tercyla T3 z pozostałymi tercylami T1&T2 RDWcv.

Parametr	T1&T2 (N=134)		T3 (N=66)		Wartość P
	EMM	SE	EMM	SE	
HR (uderzenia/min)	67,89	1,01	72,21	1,46	0,0174
PP (mmHg)	57,33	1,35	59,94	1,95	0,2795
FPP (mmHg)	58,54	1,35	61,17	1,94	0,2735
RPP (mmHg x uderzenia/min)	9283,39	191,04	10048,72	275,20	0,0254
RBC ($10^6/\mu\text{l}$)	4,55	0,03	4,44	0,05	0,0721
HCT (%)	40,35	0,27	38,10	0,39	0,0053
HGB (g/dl)	14,25	0,10	13,42	0,15	<0,0001
MCH (pg)	31,41	0,14	30,39	0,20	0,0001
MCHC (g/dl)	35,31	0,09	34,40	0,13	<0,0001
OB (mm/h)	13,74	1,18	18,10	1,71	0,0402
Troponina T (ng/l)	18,38	1,79	23,90	2,58	0,0843
Kreatynina (mg/dl)	0,97	0,04	1,13	0,06	0,0274
Potas (mmol/l)	4,17	0,04	4,35	0,05	0,0065
AspAT/AlAT	0,97	0,03	1,05	0,04	0,0860
LDL/HDL	1,82	0,08	2,25	0,11	0,0026
Prędkość fali E (cm/s)	74,38	2,11	83,32	3,11	0,0201

Skróty: AlAT, aminotransferaza alaninowa; AspAT, aminotransferaza asparaginianowa; E, prędkość napływu wczesnorozkurczowego przez zastawkę mitralną; eGFR, szacunkowa wielkość filtracji kłębuszkowej; EMM, szacunkowa średnia brzegowa; FPP, cząstkowe ciśnienie tętna; HCT, hematokryt; HGB, hemoglobina; HR, częstość pracy serca; MCH, średnia masa hemoglobiny w krwince; MCHC, średnie stężenie hemoglobiny w krwince; OB, opadanie krwinek czerwonych; PP, ciśnienie tętna; RBC, krwinki czerwone; RDWcv, współczynnik zmienności rozkładu objętości krwinek czerwonych; RPP, produkt podwójny; SE, odchylenie standardowe.

ANCOVA, niezależnie od wieku, płci i wartości BMI pacjentów, potwierdziła istotne różnice między tercylami T3 a T1&T2 takich parametrów jak: HR, RPP, opadanie krwinek czerwonych, stężenie kreatyniny, potasu, stosunek LDL/HDL, prędkość fali E napływu mitralnego. Wartości stężenia hemoglobiny, MCH, MCHC i hematokrytu pomimo statystycznie istotnej różnicy nie mają istotnego znaczenia klinicznego. W analizie, z założenia dostosowanej do wieku, wartość eGFR nie była oceniana przy pomocy ANCOVA.

6. DYSKUSJA

W przeprowadzonym badaniu zaobserwowałam, że pacjenci ze stabilną CAD i istotnym zwężeniem światła co najmniej jednej tętnicy wieńcowej należący do trzeciego tercyla RDWcv mieli wyższą spoczynkową częstość pracy serca, produkt podwójny, prędkość fali E napływu mitralnego, stężenie kreatyniny, prędkość opadania krwinek czerwonych, a także stosunek LDL/HDL. Ponadto w tej grupie odnotowałam niższe stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu, MCH i MCHC oraz granicznie wyższe stężenie troponiny.

6.1. RDWcv a wskaźniki związane z pracą serca

Częstość pracy serca jest niezależnym czynnikiem podwyższonego ryzyka zgonu w IHD [92]. Diaz i wsp. w prawie 15-letniej obserwacji ok. 24000 pacjentów z chorobą wieńcową zaobserwowali, że śmiertelność ogólna i z przyczyn sercowo-naczyniowych była związana ze spoczynkową częstością pracy serca [93]. Shaper i wsp. w prospektywnym badaniu 7735 pacjentów w wieku 40-59 lat z rozpoznaną CAD doszli do wniosku, że obecność HR powyżej 90/min. jest wskaźnikiem rokowniczym dla wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od palenia papierosów, nadużywania alkoholu, niskiej aktywności fizycznej, nadciśnienia tętniczego, podwyższonego stężenia cholesterolu i glukozy [92]. Podwyższona wartość HR nasila objawy niedokrwienia mięśnia sercowego poprzez zwiększenie zapotrzebowania na tlen i skrócenie okresu rozkurczu, w trakcie którego głównie zachodzi perfuzja miokardium [94]. Perski i wsp. badając grupę 116 młodych pacjentów po przebytym zawale serca opisali, że miażdżycę tętnic wieńcowych występowała częściej i była bardziej zaawansowana u osób z wyższą HR [95]. Palatini zaobserwował niekorzystny wpływ wysokiej częstości serca na rozwój miażdżycy w tętnicach wieńcowych [96]. Z kolei Tardif zauważył, że wysokie HR zwiększa ryzyko pęknięcia blaszki miażdżycowej u pacjentów ze stabilną CAD [97].

W mojej pracy grupa pacjentów z T3 RDWcv miała o ponad 6% wyższą spoczynkową HR niż pacjenci z T1&T2. Przypuszczam, że wyższe HR u tych chorych może być konsekwencją wielu nakładających się na siebie czynników:

- nieco gorszej funkcji rozkurczowej lewej komory (większa prędkość fali E wczesnego napływu mitralnego),

- bardziej nasilonego procesu zapalnego (wyższe OB),
- gorszej funkcji nerek (podwyższone stężenie kreatyniny i niższy eGFR),
- niższego stężenia hemoglobiny,
- gorszej jakości krwinek czerwonych (niedobarwliwość – obniżone MCH i MCHC),
- proaterogennego profilu lipidowego (podwyższony wskaźnik LDL/HDL)

Granicznie istotnie wyższe stężenie troponiny sugeruje więcej mikrouszkodzeń mięśnia sercowego, być może wtórnych do bardziej zaawansowanej miażdżycy mikrokrążenia wieńcowego, które nie jest jednak rutynowo oceniane w angiografii tętnic wieńcowych. Parametrem o udokumentowanym znaczeniu prognostycznym w chorobach sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular diseases*, CVD) jest iloczyn HR i SBP, zwany produktem podwójnym.

W zdrowym sercu stan równowagi między podażą a zużyciem tlenu (MVO_2) decyduje o jego bilansie energetycznym. Inwazyjny pomiar MVO_2 wskazuje pośrednio na konsumpcję ATP (adenozynotrifosforanu), odzwierciedlając wydatek energetyczny serca [98]. Globel i wsp. u 27 pacjentów z CAD mierząc MVO_2 w trakcie cewnikowania serca i obliczając RPP stwierdzili bardzo dobrą korelację między tymi parametrami. Uważa się więc, że RPP może być traktowany jako pośredni nieinwazyjny wskaźnik zużycia tlenu przez serce [99]. White w 26-letniej obserwacji zauważył, że RPP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podwyższa się o 20% tuż przed wystąpieniem niemych niedokrwień mięśnia sercowego, rejestrowanych w ekg metodą Holtera [100]. RPP rośnie w trakcie wysiłku fizycznego w większym stopniu u pacjentów z IHD niż u zdrowych [101]. Yazdani i wsp. w badaniu LURIC (ang. *The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study*) zaobserwowali, że RPP jest silniejszym wskaźnikiem śmiertelności sercowo-naczyniowej niż SBP, DBP i MBP [102].

W moim badaniu, RPP był w grupie T3 o ponad 8% wyższy niż w T1&T2. Ponieważ ci chorzy mieli jednocześnie o 6% wyższy HR, sugeruje to, że ok. 2% pochodzi ze wzrostu SBP. Różnica w wartościach SBP między T1&T2 a T3 nie była istotna statystycznie, ale nawet niewielkie różnice, zarówno w SBP, jak i HR, utrzymujące się długotrwale mogą mieć istotne znaczenie w zwiększeniu zużycia tlenu przez pracujący mięsień sercowy. U dorosłego człowieka w ciągu 24 godzin rejestrujemy ok. 80-120 tysięcy uderzeń serca, co powoduje przepompowanie ok. 7-8 tysięcy litrów krwi na dobę

(ok. 5 litrów/min w spoczynku) [98]. Zatem nawet niewielkie zmiany w częstości pracy serca i napięciu ścian tętnic, pomnożone przez te wartości, w znaczny sposób mogą powodować zwiększone zużycie tlenu przez mięsień sercowy, w każdym skurczu i rozkurczu serca. Zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych, upośledzające przepływ i ukrwienie miokardium, utrudniają dostarczanie tlenu i mogą przyczyniać się do powstawania powtarzającego się, długotrwałego niedokrwienia i mikrouszkodzeń mięśnia sercowego.

Serce ludzkie pracuje w następujących po sobie cyklach napęnlania i opróżniania jam serca. W fazie rozkurczu, od momentu otwarcia zastawek przedsionkowo-komorowych, krew z gradientem ciśnień między przedsionkami i komorami przepływa do komór (fala E w echokardiografii). Po krótkim wyrównaniu ciśnień następuje aktywny skurcz przedsionków (fala A) dopełniający krwią komory [103]. Odzwierciedleniem wczesnorozkurczowej różnicy ciśnień między lewą komorą i przedsionkiem jest prędkość fali E przepływu mitralnego [90]. Na profil napływu mitralnego wpływa wiele czynników, w tym objętość krwi, obciążenie następce, HR i wiek. Wyższe wartości fali E obserwujemy częściej u chorych z dysfunkcją rozkurczową serca [103, 104].

Jamiel i wsp. badali w tomografii komputerowej związek między wskaźnikiem uwapnienia tętnic wieńcowych a dysfunkcją rozkurczową w echokardiografii. Potwierdzili istnienie takiej relacji jedynie u osób, które miały liczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak: palenie papierosów, wysokie BMI, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej [105]. Jednak Garcia i wsp. oceniając grubość kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych jako wyraz subklinicznej miażdżycy i wskaźniki echokardiograficzne dysfunkcji rozkurczowej (fala E, e', E/A, DcT) takiej korelacji nie zaobserwowali [106]. Do podobnych wniosków doszli Eleid i wsp. mierząc wskaźnik uwapnienia w tętnicach wieńcowych u bezobjawowych pacjentów [107]. Natomiast Lin i wsp. zauważyli, że obecność zaawansowanych zwężeń w tętnicach wieńcowych ma związek z podwyższeniem ciśnienia końcoworozkurczowego w lewej komorze i nieprawidłową funkcją rozkurczową [108].

Cytowane badania pokazują, że wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak: wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaburzenia lipidowe, prowadzi nie tylko do rozwoju miażdżycy, ale również do dysfunkcji rozkurczowej serca. Funkcja

rozkurczowa jest najbardziej powszechną formą uszkodzenia czynności lewej komory i jako pierwsza zostaje upośledzona w różnych sytuacjach np. w IHD.

Źródłem energii dla kardiomiocytów jest ATP, który powstaje w zdrowym sercu głównie z wolnych kwasów tłuszczowych (*ang. free fatty acids*, FFA) oraz glukozy i kwasu mlekowego. W spoczynku $\frac{2}{3}$ ATP jest wykorzystywane dla zapewnienia prawidłowej funkcji mechanicznej serca, a $\frac{1}{3}$ zużywana na jego czynność elektryczną [109]. Rezerwy ATP w sercu są tak niewielkie, że w przypadku niedokrwienia dochodzi, na skutek zmniejszenia stężenia tlenu, do przewagi beztlenowego procesu glikolizy w produkcji ATP, która jednak nie jest tak wydajna jak oksydacja FFA. Z 1 cząsteczki glukozy powstaje ok. 30 cząsteczek ATP, a z 1 cząsteczki FFA ponad 100 [109]. Starling i wsp. analizowali zawartość związków energetycznych w materiale z biopsji mięśnia sercowego u pacjentów z różnymi chorobami serca i stwierdzili, że zmniejszenie ilości ATP silnie koreluje z występowaniem dysfunkcji rozkurczowej, również w CAD [110]. W swoich badaniach potwierdził to również Pouler u pacjentów z IHD i kardiomiopatią przerostową [111]. O utrzymaniu prawidłowego bilansu energetycznego serca, a co za tym idzie, prawidłowej jego kurczliwości, decyduje równowaga pomiędzy podażą a zużyciem tlenu [98, 109].

W moim badaniu pacjenci z T3 RDWcv mieli o 12% większą prędkość fali E napływu mitralnego niż pozostali chorzy. Mogę przypuszczać, że zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych mogą powodować różnego stopnia niedokrwienie miokardium doprowadzające do zaburzenia funkcji rozkurczowej serca, czego wyrazem jest podwyższenie prędkości fali E napływu mitralnego.

6.2. RDWcv a wskaźniki stanu zapalnego

W grupie T3 RDWcv odnotowałam o prawie 30% wyższą prędkość opadania krwinek czerwonych niż w T1&T2. OB jest nieswoistym wskaźnikiem zapalnym. Niektóre białka osocza łączą się z błoną komórkową erytrocytów powodując powstawanie struktur szybciej opadających w niekrzepnącej krwi niż pojedyncze krwinki. Do białek tych należą głównie białka ostrej fazy takie jak: ceruloplazmina, fibrynogen, haptoglobina, α 2-globuliny i γ -globuliny. Wyższe wartości OB możemy stwierdzić w ostrych i przewlekłych stanach zapalnych, w chorobach tarczycy, autoimmunologicznych, nowotworowych, po urazach, złamaniach, w martwicy tkanek, w tym również po zawale serca [12].

Cytokiny uwalniane w stanach zapalnych, takie jak IL-1 (interleukina-1) i IL-6 (interleukina-6), TNF- α , mogą blokować proces dojrzewania erytrocytów w szpiku kostnym i skracać czas przeżycia erytrocytów, powodując nasilenie anizocytozy i podwyższenie RDWcv [34, 79, 80]. He i wsp. badali związek między RDWcv a OB, CRP (białko C-reaktywne, ang *C-reactive protein*), IL-6, IL-10 (interleukina-10) i TNF α u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS). RDWcv było podwyższone w grupie osób z wyższymi wartościami wskaźników zapalnych, w tym OB i CRP [112]. Hassan i wsp. poszukiwali związku między RDWcv u pacjentów z RZS a częstością występowania zawałów serca. Podzielili pacjentów na grupy z wysokim i niskim RDWcv, a następnie na podgrupy z niskimi i wysokimi wartościami OB i CRP. U osób z wysokim RDWcv, OB i CRP częstość występowania zawału serca była wyższa niż u pozostałych badanych [113]. Do podobnych wniosków doszli Ozcan i wsp. analizując zależność między RDWcv a CRP u chorych z nadciśnieniem tętniczym [114] oraz Lappe i wsp. w grupie pacjentów z CAD [115]. Z kolei Okonko i wsp. zaobserwowali supresję erytropoezy spowodowaną działaniem TNF α na komórki linii erytrocytarnej u pacjentów z anemią w przewlekłej HF [8]. Lippi i wsp. wykazali, że RDWcv ściśle koreluje z CRP w przewidywaniu incydentów sercowo-naczyniowych. Autorzy wyjaśnili swoje obserwacje niekorzystnym wpływem stanu zapalnego na metabolizm żelaza i blokowaniem zarówno wytwarzania erytropoetyny w nerkach, jak i nasileniem oporności na erytropoetynę w szpiku kostnym [116]. Veeranna i wsp. zaobserwowali, że podwyższenie RDWcv >12,6% i CRP >3mg/dl powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji bez objawów CAD [78].

Obok cytokin zapalnych, niemałą rolę w zaburzeniu procesu erytropoezy odgrywa hepcydyna, która jest hormonem syntetyzowanym głównie w hepatocytach. Jej stężenie rośnie w różnych stanach zapalnych. Hormon ten powoduje, poprzez inaktywację białka transportującego jon żelazowy przez błonę enterocyta zwanego ferroportyną, retencję żelaza w komórkach nabłonkowych jelit i makrofagach, a przez to obniżenie osoczonego stężenia żelaza. Makrofagi obciążone żelazem, odzyskanym ze sfagocytowanych krwinek czerwonych, są głównym źródłem tego pierwiastka w procesie erytropoezy w szpiku kostnym, a upośledzony wpływ żelaza z makrofagów zakłóca ten proces [117]. Hepcydyna wpływa niekorzystnie na dojrzewanie i różnicowanie komórek linii

erytrocytarnej, co w konsekwencji może doprowadzić do anemii i podwyższenia RDWcv u osób z chorobami przewlekłymi, w tym również z miażdżycą [12].

Niestety w mojej pracy nie badałam parametrów gospodarki żelazowej, CRP, stężenia interleukin ani hepcydyny. Nie są to wskaźniki oznaczane rutynowo w trakcie hospitalizacji u pacjentów przed planową angiografią tętnic wieńcowych. Wyższe wartości OB w grupie T3 RDWcv można próbować wyjaśnić niekorzystnym wpływem stanu zapalnego, jakim jest m.in. przewlekły proces miażdżycy, na dojrzewanie erytrocytów w szpiku kostnym. OB, z uwagi na powolniejszą reakcję na bodziec zapalny niż CRP, ma większą wartość w przewlekłych stanach zapalnych [112]. Jest wysoce prawdopodobne, że u tych chorych współwystępują inne procesy zapalne np. skóry, zębów, zatok, gardła, układu moczowego, przewodu pokarmowego, które są nieleczone lub leczone nieskutecznie.

6.3. RDWcv a wskaźniki funkcji nerek

Prawidłowy przepływ w tętnicach doprowadzających krew do nerek warunkuje ich funkcjonowanie [37, 38, 118]. Czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy, takie jak: nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, zaburzenia lipidowe, cukrzyca, niska aktywność fizyczna, działają nioselektywnie na wszystkie tętnice, w tym wieńcowe i nerkowe [87, 88, 118, 119]. Lippi i wsp. zaobserwowali, że spowodowane zwężeniem światła tętnicy zmniejszenie przepływu w naczyniu doprowadzającym krew do nerki powoduje wzrost stężenia erytropoetyny, co w konsekwencji prowadzi do uwalniania niedojrzałych form erytrocytów, nasilenia anizocytozy i wyższych wartości RDWcv [120]. Förhecz i wsp. zaobserwowali, że podwyższenie RDWcv w niewydolności serca może być powodowane uszkodzeniem funkcji nerek pacjentów [79]. Li i wsp. badali związek między RDWcv a stężeniem erytropoetyny u osób z objawami dławicowymi poddanych planowej angiografii tętnic wieńcowych. Zauważyli, że podwyższone RDWcv i stężenie erytropoetyny miało związek z obecnością bardziej zaawansowanych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych [121]. Geraci i wsp. analizowali zaawansowanie miażdżycy w tętnicach szyjnych, wieńcowych i nerkowych u chorych z CAD i nadciśnieniem tętniczym. Zaobserwowali, że zmiany w tętnicach nerkowych korelowały ze wskaźnikiem Gensiniego, a także grubością kompleksu intima-media. Wskaźnik Gensiniego odzwierciedla zaawansowanie miażdżycy uwzględniając anatomię tętnic i lokalizację zmian [38].

W moim badaniu u pacjentów z najwyższymi wartościami RDWcv stężenie kreatyniny było istotnie wyższe, tym samym wartość eGFR niższa niż u pozostałych chorych. Przypuszczam więc, że zmiany miażdżycowe w tętnicach nerkowych mogły być przyczyną przewlekłego niedokrwienia nerek, co prowadzi do wzrostu stężenia erytropoetyny. Hormon, działając na erytropoezę w szpiku kostnym, powoduje uwalnianie do krwi niedojrzałych form krwinek czerwonych i nasilenie anizocytozy.

6.4. RDWcv a wskaźniki aterogenne

Wskaźniki aterogenne określają wzajemne stosunki między frakcjami lipidowymi osocza. W oparciu o wskaźnik LDL/HDL wnioskuję, że chorzy z T3 RDWcv mieli bardziej niekorzystny profil lipidowy niż z T1&T2, pomimo stosowania statyn przez niemal wszystkich chorych.

Parametr LDL/HDL jest ściśle związany z występowaniem CAD [122]. Yu i wsp. wykazali niekorzystny związek skrajnych wartości LDL/HDL ze śmiertelnością ogólną w grupie osób powyżej 65 r.ż. z nadciśnieniem tętniczym. Obserwowali przez niecałe 2 lata grupę ok. 7000 pacjentów i odnotowali 157 zgonów, których było istotnie więcej wśród osób z niskim ($<1,67$) lub wysokim ($>2,10$) wskaźnikiem LDL/HDL. Zauważyli, że wartość LDL/HDL w zakresie 1,67-2,10 korelowała z lepszym przeżyciem pacjentów [123]. Zhong i wsp. przebadali ok. 2000 chorych z ACS po PCI i zauważyli, że wysoki wskaźnik LDL/HDL jest związany z większym ryzykiem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu roku po przebytych ACS [124]. Yokokawa i wsp. zbadali, że wśród osób bez CAD, najwyższe wartości LDL/HDL były powiązane z największym ryzykiem wystąpienia zawału serca [125]. Natomiast Kunutsor i wsp. wykazali w populacji The Finnish Kuopio Ischemic Heart Disease, że wysoki LDL/HDL koreluje z podwyższonym ryzykiem nagłego zgonu sercowego. Autorzy wyjaśnili swoje wyniki bardziej zaawansowaną miażdżycą i mniej stabilnymi blaszkami u pacjentów w grupie z najwyższymi wartościami LDL/HDL [126]. Gohlke zaobserwował, że przy LDL/HDL $>5,0$, w angiografii tętnic wieńcowych przeważa progresja zmian miażdżycowych [127]. Lippi i wsp. analizowali związek między RDWcv a wartościami wybranych frakcji lipidów i wskaźników aterogennych (LDL-C, HDL-C, TC/HDL-C) i zauważyli, że wysokie wartości RDWcv korespondują z niekorzystnym profilem lipidowym, zwłaszcza u kobiet [122].

Związek między wielkością RDWcv a HDL-C u pacjentów z CAD poddanych angiografii tętnic wieńcowych był przedmiotem badania Avci i wsp. Badacze doszli do wniosku, że u pacjentów z najwyższym RDWcv (powyżej 16,00%) stężenia HDL-C były najniższe ($40,5 \pm 8,7$ mg/dl), a wyliczony wskaźnik Gensiniego, określający zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, najwyższy w porównaniu do pozostałych grup [24].

Różne badania wskazują, że nieprawidłowy wskaźnik LDL/HDL u pacjentów z CAD ma ważne znaczenie prognostyczne. W moim badaniu stężenie całkowitego cholesterolu było wyższe, a HDL-C niższe w grupie T3 niż w T1&T2, jednak nie osiągnęły one istotności statystycznej w analizie ANCOVA dostosowanej do wieku, płci i wartości BMI, w przeciwieństwie do wskaźnika LDL/HDL. Opierając się na dotychczasowych danych przypuszczam, że w grupie T3 wyższy wskaźnik LDL/HDL ($2,18 \pm 1,08$) może przyczyniać się do bardziej zaawansowanych zmian miażdżycowych w całym łożysku tętniczym. W przypadku naczyń szpiku kostnego i tętnic nerkowych może to prowadzić do zaburzenia erytropoezy i nasilenia anizocytozy. Jednak znaczenie tego jest niepewne u chorych stosujących statyny, a w mojej grupie, jak już wcześniej wspomniałam, niemal wszyscy (97,5%) przyjmowali te leki.

6.5. RDWcv a wskaźniki czerwonekrwinkowe

W grupie T3 odnotowałam niższe stężenie hemoglobiny i wartości takich wskaźników czerwonekrwinkowych jak hematokryt, MCH i MCHC. Jednak pomimo osiągnięcia istotności statystycznej w różnicach powyższych wskaźników, wydaje się, że nie mają one istotnego znaczenia klinicznego. Z drugiej strony, nawet niewielkie różnice utrzymujące się długotrwale, mogą przyczynić się do istotnych zmian w przenoszeniu i dostarczaniu tlenu do tkanek.

Weiss i wsp., próbowali wyjaśnić złożone mechanizmy doprowadzające do obniżenia wartości wskaźników czerwonekrwinkowych w stanach zapalnych [12]. Niedokrwistość w chorobach przewlekłych jest, po anemii z niedoboru żelaza, najczęstszą grupą anemii u pacjentów hospitalizowanych [12]. Weiss i wsp. potwierdzili niekorzystne działanie niektórych cytokin zapalnych, głównie IL-1, TNF- α i hepcydyny na metabolizm żelaza, powodujące zablokowanie wchłaniania jonu żelazowego w dwunastnicy i jego nagromadzenie w komórkach enterocytów, co skutkuje zaburzeniem procesu erytropoezy. Ponadto w procesach zapalnych dochodzi do skrócenia czasu

przeżycia erytrocytów, zaburzenia produkcji erytropoetyny w nerkach i jej prawidłowego działania na szpik, co pogłębia dysfunkcję dojrzewania prawidłowych komórek linii erytrocytarnej [117]. W chorobach przewlekłych, w tym miażdżycy, której postacią kliniczną jest CAD, wzrost stężenia hepcydyny i zmniejszenie ferroportyny powoduje upośledzenie dostarczania żelaza do szpiku. Zaburza to produkcję hemu i hemoglobiny. Konsekwencją tego jest niedobarwliwość (hipochromia), co znajduje odzwierciedlenie w obniżeniu średniej masy hemoglobiny w krwince (MCH) i jej stężenia (MCHC) [12]. Tkaczyszyn i wsp. badali związek pomiędzy parametrami gospodarki żelazowej a wskaźnikami czerwonekrwinkowymi, takimi jak: stężenie hemoglobiny, MCV, MCH, MCHC i RDWcv u pacjentów z niewydolnością serca. Zauważyli, że niedobór żelaza jest powszechnym zjawiskiem u tych chorych, niezależnie od obecności niedokrwistości i nieprawidłowych wskaźników czerwonekrwinkowych, powodując zwiększenie śmiertelności [128]. Chopra i wsp. analizowali zaburzenia metabolizmu żelaza u chorych z HF i wpływ uzupełniania żelaza na poprawę jakości życia i parametrów echokardiograficznych, głównie LVEF. Suplementacja doustnymi i dożylnymi preparatami żelaza jednak nie przyniosła oczekiwanych efektów w postaci podwyższenia LVEF czy poprawy klasy NYHA [129].

Zaobserwowałam, że w T3 RDWcv stężenie hemoglobiny było niższe o 7%, hematokryt o 4,6%, MCH o 3% i MCHC o 2,6% niż w T1&T2. Może zatem wskaźniki czerwonekrwinkowe, w tym RDWcv, są sygnałem rozpoczynającej się niedokrwistości w przebiegu przewlekłych chorób zapalnych. Pomimo braku objawów klinicznych anemii u pacjentów z CAD wskaźniki czerwonekrwinkowe mogą być także wczesnym sygnałem nasilenia miażdżycy w innych tętnicach, w tym wewnątrzcostnych.

6.6. Troponina T w chorobie niedokrwiennej serca

Zaobserwowałam granicznie wyższe (ok. 38%) stężenia troponiny T w grupie T3 RDWcv w porównaniu do pozostałych chorych, przy obowiązującej w Szpitalu Klinicznym im. Heliodora Świąteczkiego w Poznaniu normie ≤ 14 ng/l.

Omland i wsp. oznaczyli stężenie troponiny u 3679 pacjentów ze stabilną CAD i bez dysfunkcji skurczowej lewej komory, poszukując związku między nim a występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych. U niemal wszystkich chorych (97,7%) stężenie troponiny było powyżej progu detekcji (<0.001 $\mu\text{g/l}$). Wartości powyżej 99. percentyla odnotowano u 11% [130]. Korosoglou i wsp. oceniali związek między

stężeniem troponiny u pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną a zaawansowaniem zmian miażdżycowych w tomografii komputerowej. Wyższe stężenia troponiny nie korelowały ze stopniem zwężenia i rozległością zmian w tętnicach, ale miały związek z obecnością nieuwapnionych blaszek miękkich [131]. Do podobnych wniosków doszli Wijns i wsp., którzy zaobserwowali ponadto, że u osób bez objawów CAD, u których stwierdzono podwyższone stężenie troponiny, blaszki mogą pękać prowadząc do niedokrwienia mięśnia sercowego [132].

W moim badaniu w tercylu T3 RDWcv stężenia troponiny były granicznie wyższe niż w grupie T1&T2. Można przypuszczać, że było to konsekwencją mikrouszkodzeń mięśnia sercowego, niedrożności tętnic małego kalibru prowadzącej do niewielkich obszarów martwicy spowodowanych być może miażdżycą lub innymi formami uszkodzenia mikrokrażenia. Można też wytłumaczyć wzrost stężenia troponiny nieco gorszą funkcją nerek, co wyjaśniałoby nasilenie anizocytozy i podwyższenie RDWcv, ale ze względu na niewielkie różnice w eGFR między grupami T1&T2 a T3 to wyjaśnienie wydaje się być mniej prawdopodobne.

6.7. Miażdżycy tętnic szpiku kostnego

Proces miażdżycy to uogólnione przewlekłe zapalenie wszystkich tętnic. Miażdżycy nie jest procesem selektywnym, rozwija się w aorcie, tętnicach wieńcowych, szyjnych, mózgowych, nerkowych czy wewnątrzkościowych. Funkcja szpiku kostnego, podobnie jak funkcja nerek i mięśnia sercowego, zależna jest od prawidłowego dopływu krwi [133-136]. Studiując anatomię wewnątrzkościowych naczyń krwionośnych Laroche stwierdził, że tętnice średniego kalibru i ich odgałęzienia są podobne do innych tętnic w ludzkim organizmie [133]. Bogata w tlen krew wnika do kości długich przez 6 grup tętnic, a naczynia te z tętnicami okostnej tworzą złożoną sieć, zarówno w kościach długich, jak i płaskich [133].

Wewnątrzkościowe krążenie podlega jednak dwóm nietypowym ograniczeniom. Kość jest zamkniętą przestrzenią, w której ciśnienie musi być stałe i ze szpiku kostnego muszą być uwalniane do krwioobiegu nowe formacje komórek krwi. U ludzi wewnątrzkościowy wskaźnik przepływu krwi (ang. *intraosseous blood flow rate*, IOBFR) wynosi od 5 do 20 ml/min/100g kości i jest regulowany przez czynniki wpływające na naczynia krwionośne. Parathormon, tlenek azotu, niektóre prostacykliny powodują

wzrost wewnątrzcostnego przepływu krwi, natomiast endotelina, wazopresyna, katecholaminy przyczyniają się do jego redukcji [133].

Okazuje się, że blaszki miażdżycowe w naczyniach ludzkiego szpiku kostnego kości udowej powstają wcześniej niż w tętnicach mózgowych czy wieńcowych [133, 134, 137]. Sennerby i wsp. badali związek pomiędzy obecnością CVD a ryzykiem złamań osteoporotycznych w grupie dorosłych bliźniąt. Doszli do wniosku, że rozpoznanie CVD wiąże się ze znacznym podwyższeniem ryzyka złamań szyjki kości udowej, co sugeruje wspólne genetyczne tło obu procesów: miażdżycy i osteoporozy [138]. O koincydencji złamań osteoporotycznych i zawałów serca piszą Gerber i wsp. [139]. Również McFarlane i wsp. wykazali, że miażdżycy i osteoporozy są powiązane wspólnymi czynnikami ryzyka takimi jak: zaawansowany wiek, zaburzenia lipidowe, stres oksydacyjny, zapalenie, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, które również występują u pacjentów z podwyższonym ryzykiem niskiej gęstości mineralnej kości (ang. *low bone mineral density*) [140].

Procesy miażdżycowe w wewnątrzcostnych tętnicach prowadzą do zmniejszenia przepływu krwi w szpiku, co w konsekwencji może powodować jego hipoksję. To najprawdopodobniej tłumaczy występowanie podwyższonych wartości RDWcv z istotną klinicznie miażdżycą tętnic wieńcowych [134].

W mojej pracy nie badałam wewnątrzcostnego wskaźnika przepływu krwi. Mogę jedynie przypuszczać, że skoro u wszystkich pacjentów były obecne istotne zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych, to miażdżycy była obecna również w naczyniach wewnątrzcostnych powodując ograniczenie przepływu i niedokrwienie szpiku. Jak już wspomniałam, zaburzenia ukrwienia szpiku wpływają negatywnie na proces erytropoezy powodując uwalnianie niedojrzałych komórek do krwioobiegu i większy rozkład objętości krwinek czerwonych.

6.8. RDWcv a hipoksemia

Poszukując mechanizmu wyjaśniającego podwyższenie RDWcv u pacjentów z CAD należy prześledzić procesy zachodzące w szpiku. Erytropoeza w szpiku kostnym kości płaskich i w nasadach kości długich obejmuje namnażanie, różnicowanie i dojrzewanie komórek linii erytrocytarnej, w wyniku czego z komórek macierzystych powstają dojrzałe krwinki czerwone [5]. Kluczową rolę w tym procesie odgrywa

erytropoetyna, której synteza jest regulowana poprzez stężenie tlenu we krwi, a hipoksemia nasila jej wydzielanie w nerkach [5, 6].

Alvarez-Martins i wsp. stwierdzili u młodych szczurów zaburzenia hematopoezy w szpiku kostnym na skutek powtarzających się, przerywanych epizodów hipoksji [26]. Yčas i wsp. zaobserwowali podwyższone wartości RDWcv u pacjentów, którzy przebyli ostre stany chorobowe przebiegające z niedotlenieniem. Wysokie wartości RDWcv utrzymywały się nawet do 3 miesięcy po epizodach hipoksemii, czyli tak długo jak żyją erythrocyty [6]. Niedotlenienie np. w zapaleniu płuc, nadciśnieniu płucnym, śródmiąższowej chorobie płuc czy obturacyjnej chorobie płuc, stymuluje korę nerki do wydzielania erytropoetyny. Hormon indukuje powstanie w szpiku kostnym subpopulacji dużych krwinek czerwonych o objętości powyżej 120 fl. Yčas i wsp. zaobserwowali, że przyrost takich krwinek o 5% powoduje wzrost RDWcv z 13% do 14.6% [6]. Są to zarówno niedojrzałe formy retikulocytów przedwcześnie opuszczające szpik, jak i erythrocyty zawierające jądra (Rycina 5).



Rycina 5. Szlak powstania dużych form erythrocytów indukowany niedotlenieniem.

Niewielki odsetek takich krwinek znajduje się we krwi noworodków (0,03-1,00% erythrocytów), ale nie występują we krwi zdrowego, dorosłego człowieka [6]. Mała ilość dużych krwinek pojawia się u chorych po epizodzie niedotlenienia, powodując wzrost RDWcv utrzymujący się nawet przez kilka miesięcy i stanowiący jakby zapisaną pamięć epizodu hipoksji [6]. Opierając się na spostrzeżeniach Yčas i wsp. mogę więc interpretować własne obserwacje w taki sposób, że wyższe wartości RDWcv u chorych z CAD wskazują na istotnie częstsze epizody niedotlenienia szpiku w przeszłości.

W przypadku interpretacji czasowej, RDWcv można porównać przez analogię do pomiarów stężenia hemoglobiny glikowanej u osób z cukrzycą. Im wyższe stężenia

glukozy, tym więcej jej cząsteczek przyłącza się do hemoglobiny w okresie życia erytrocytów, czyli w ciągu 100-120 dni. Hemoglobina glikowana zatem daje nam informację o poziomach glikemii w tym czasie. Podobnie wyższe wartości RDWcv utrzymują się tak długo, jak żyją erytrocyty i wskazują, że w ostatnich 3-4 miesiącach funkcja szpiku była istotnie upośledzona, doprowadzając do wystąpienia anizocytozy.

U moich badanych w grupie T3 występował dodatkowo niewielki spadek stężenia hemoglobiny, hematokrytu, MCH i MCHC. Wyższe wartości RDWcv nie wskazują na przyczynę anizocytozy, potwierdzają jedynie, że jest obecna. Ponieważ zjawisko to występuje u osób z miażdżycą tętnic wieńcowych, nieco gorszą funkcją nerek, bardziej aterogennym profilem lipidowym, wyższą spoczynkową częstością pracy serca i zapotrzebowaniem na tlen przez mięsień sercowy, to przypuszczam, że u jego podstaw może leżeć hipoksja szpiku kostnego spowodowana miażdżycą tętnic kostnych. Hipoksja taka może prowadzić do uwalniania do krwioobiegu niedojrzałych form erytrocytów. Taka koncepcja częściowo mogłaby pomóc wyjaśnić nie do końca poznane mechanizmy łączące anizocytozę i podwyższone wartości RDWcv z gorszym przebiegiem wielu chorób, w tym HF, nadciśnienia płucnego, chorób septycznych, zapaleń i włóknień płuc, także w przebiegu COVID-19 [1, 63, 141-146].

6.9. Ograniczenia

Jak każde badanie, również i moje, nie jest pozbawione ograniczeń, które wymagają wyjaśnienia. Po pierwsze, praca ma charakter obserwacyjny i retrospektywny. Pacjenci włączeni do badania byli przyjmowani do szpitala w trybie planowym celem wykonania angiografii tętnic wieńcowych z rozpoznaniem klinicznym stabilnej CAD. Była to niewyselekcjonowana grupa osób ze stabilną dławicą i nasileniem w klasie CCS I-III. Badaniem nie objęłam pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Z tego powodu jakiegokolwiek wnioski mogą ograniczać się wyłącznie do przebadanych osób.

Po drugie, chorzy byli poddani rutynowo wykonywanym przy przyjęciu do szpitala badaniom laboratoryjnym, nie obejmującym szczegółowego profilu gospodarki żelazowej, stężenia kwasu foliowego i witaminy B₁₂, a również stężenia białka C-reaktywnego i innych parametrów stanu zapalnego, dlatego możliwości interpretacji są znacznie ograniczone.

Kolejnym ograniczeniem jest brak oceny zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych np. z wykorzystaniem skali Gensiniego lub SYNTAX (ang.

synergy between PCI with taxus and cardiac surgery). W CAD stwierdzono wcześniej istotny związek między RDWcv a zaawansowaniem zmian miażdżycowych i liczbą zajętych naczyń [68-72]. Stąd moje przypuszczenia, że u pacjentów z najwyższymi wartościami RDWcv, zmiany w tętnicach wieńcowych były bardziej nasilone niż u osób z niższymi RDWcv. Wszyscy przeanalizowani przeze mnie pacjenci mieli w koronarografii istotne zwężenie światła co najmniej jednej z głównych tętnic wieńcowych. Osoby ze zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych nie spełniającymi kryterium istotności zwężenia nie były poddane analizie. Niestety rutynowo nie ocenia się u wszystkich pacjentów poddanych angiografii tętnic wieńcowych funkcji mikrokrażenia wieńcowego w przypadku stwierdzenia zwężenia, ani wskaźnika Gensiniego czy SYNTAX. Skalę SYNTAX ocenia się przede wszystkim u chorych z ACS. Przypomnę, że oceniałam dane pacjentów poddanych rutynowej, a nie naukowej angiografii. Kolejnym ograniczeniem jest fakt, że z tego powodu część rozważań to jedynie przypuszczenia. Moja praca nie miała też na celu wyjaśnienia mechanizmów związku RDWcv np. z funkcją mikrokrażenia wieńcowego czy zaawansowaniem zmian miażdżycowych.

W momencie zakończenia mojej analizy ukazały się nowe wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych. Wprowadzono w nich nową terminologię pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną, jednak większość zaleceń diagnostycznych i terapeutycznych nie uległa istotnej zmianie [147]. Z powodów przejrzystości pracy zdecydowałam się na korzystanie z wytycznych aktualnych w czasie, kiedy chorych hospitalizowano i wykonywano wszystkie badania.

6.10. Nowatorstwo

W analizowanym piśmiennictwie nie znalazłam prac oceniających związek między RDWcv a różnymi parametrami klinicznymi u pacjentów ze stabilną CAD. Większość opublikowanych badań ocenia wartość prognostyczną wskaźnika RDWcv w chorobach sercowo-naczyniowych, głównie w niewydolności serca, a także w IHD.

Wyniki mojej pracy pokazały różnice w grupach osób z wyższymi i niższymi wartościami RDWcv. Jednymi z najciekawszych były istotnie statystycznie wyższe wartości stężenia kreatyniny i niższe eGFR, wyższe prędkości opadania krwinek czerwonych, a także HR i RPP w grupie T3 RDWcv. Nie wszystkie zaobserwowane różnice są oczywiste, ale wszystkie interesujące.

Wyjaśnienie wyników moich obserwacji nakierowało mnie na dwie bardzo ciekawe prace Yčas i wsp., którzy przedstawili związek hipoksemii z nasileniem anizocytozy i podwyższeniem RDWcv [6, 148]. Niedotlenienie wynikające ze zmian miażdżycowych w tętnicach nerkowych nasilając produkcję erytropoetyny, indukuje uwalnianie ze szpiku kostnego subpopulacji dużych erytrocytów i w efekcie wzrost RDWcv. Przyczynia się do tego prawdopodobnie hipoksja szpiku kostnego spowodowana miażdżycą tętnic kostnych. Myślę, że poszerzenie badań związanych z rolą RDWcv w IHD o ocenę przepływu kostnego jest ciekawym kierunkiem dalszych obserwacji.

6.11. Podsumowanie

Zaobserwowałam związek między RDWcv i licznymi parametrami klinicznymi u pacjentów ze stabilną CAD i istotnym zwężeniem światła co najmniej jednej tętnicy wieńcowej. Chorzy należący do trzeciego tercyla RDWcv mieli wyższą spoczynkową częstość pracy serca, produkt podwójny, prędkość fali E napływu mitralnego, stężenie kreatyniny, prędkość opadania krwinek czerwonych, a także stosunek LDL/HDL. Ponadto w tej grupie odnotowałam niższe stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu, MCH i MCHC oraz granicznie wyższe stężenie troponiny.

Podwyższenie wartości RDWcv może być najprawdopodobniej konsekwencją zmian miażdżycowych w tętnicach, w tym wieńcowych, nerkowych i wewnątrzcostnych. Powtarzające się niedokrwienia szpiku kostnego, podobnie jak niedokrwienia mięśnia sercowego, prowadzą do jego hipoksji i nieprawidłowego funkcjonowania, czego odzwierciedleniem jest zaburzenie erytropoezy i wyrzucanie do krwioobiegu dużych form krwinek czerwonych. Powoduje to nasilenie rozkładu ich objętości i podwyższenie RDWcv. W grupie osób z udokumentowaną miażdżycą tętnic wieńcowych można więc przypuszczać, że proces ten dotyka całe łożysko tętnicze, a pacjenci z najwyższymi wartościami RDWcv mogą mieć zmiany w tętnicach szpiku kostnego prowadzące do zaburzenia funkcji tego narządu.

7. WNIOSKI

Wniosek ogólny

Zaobserwowałam istotne różnice między pacjentami ze stabilną chorobą wieńcową i potwierdzonym angiograficznie istotnym zwężeniem światła co najmniej jednej tętnicy wieńcowej z wyższymi wartościami RDWcv a tymi, którzy mieli te wartości niższe.

Wnioski szczegółowe

W przeprowadzonym badaniu u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i potwierdzonym angiograficznie istotnym zwężeniem światła co najmniej jednej tętnicy wieńcowej zaobserwowałam istnienie związku między wartościami RDWcv a wybranymi parametrami klinicznymi, w tym pomiarami hemodynamicznymi i laboratoryjnymi:

- wyższe wartości częstości pracy serca, produktu podwójnego i prędkości fali E napływu mitralnego u pacjentów z tercyla T3, gdzie wartości RDWcv były najwyższe,
- wyższe stężenie kreatyniny, potasu, prędkości opadania krwinek czerwonych i wartość LDL/HDL w grupie T3 RDWcv w porównaniu do grupy T1&T2,
- nieco niższe stężenia hemoglobiny, hematokrytu, MCH i MCHC w tercylu T3 RDWcv,
- granicznie istotnie wyższe stężenia troponiny w tercylu T3 w porównaniu do T1&T2.

Oznacza to, że pacjenci z trzeciego tercyla RDWcv mieli:

- nieco gorszą funkcję rozkurczową lewej komory,
- bardziej nasilony proces zapalny,
- gorszą funkcję nerek,
- gorszej jakości krwinki czerwone,
- bardziej aterogenny profil lipidowy pomimo stosowania statyn.

8. PIŚMIENNICTWO

1. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ i wsp. CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 40-7.
2. Spychalska J. Membranopatie krwinek czerwonych – patogeneza, obraz kliniczny i diagnostyka. *Hematologia* 2012; 3: 81-119.
3. Patel KV, Mohanty JG, Kanapuru B, Hesdorffer C, Ershler WB, Rifkind JM. Association of the red cell distribution width with red blood cell deformability. *Adv Exp Med Biol* 2013; 765: 211-216.
4. Higgins JM, Mahadevan L. Physiological and pathological population dynamics of circulating human red blood cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 20587-92.
5. Nowicki M, Rutkowski B. Krótko- i długodziałające czynniki pobudzające erytropoezę – kiedy, komu, dlaczego? *Forum Nefrol* 2010; 3: 132-137.
6. Yčas JW, Horrow JC, Horne BD. Persistent increase in red cell size distribution width after acute diseases: A biomarker of hypoxemia? *Clinica Chimica Acta* 2015; 448: 107-117.
7. Bujak K, Wasilewski J, Osadnik T i wsp. The Prognostic Role of Red Blood Cell Distribution Width in Coronary Artery Disease: A Review of the Pathophysiology. *Dis Markers* 2015; 2015: 824624.
8. Okonko DO, Marley SB, Anker SD, Poole-Wilson PA, Gordon MY. Suppression of erythropoiesis in patients with chronic heart failure and anaemia of unknown origin: evidence of an immune basis. *Int J Cardiol* 2013; 166: 664-71.
9. Constantino BT. Red Cell Distribution Width, Revisited. *Lab Med* 2013; 44: e2-9.
10. Nowinka P, Korab-Karpinski E, Guzik P. A thousand words about the link between red blood cell distribution width and heart failure. *J Med Sci* 2019; 88: 52-7.
11. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ i wsp. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS One* 2015; 10: e0119437.
12. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood* 2019; 133: 40-50.
13. Su JL, Zhang SG, Gao RJ i wsp. Red cell distribution width is a predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2016; 212: 79-81.
14. Hammarsten O, Jacobsson S, Fu M. Red cell distribution width in chronic heart failure: a new independent marker for prognosis? *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 213-4.
15. Senthong V, Hudc T, Neale S, Wu Y, Hazen SL, Tang WH. Relation of Red Cell Distribution Width to Left Ventricular End-Diastolic Pressure and Mortality in Patients With and Without Heart Failure. *Am J Cardiol* 2017; 119: 1421-1427.
16. Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JGF, Clark AL. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 1155-62.
17. Ciesiółka E. Ocena przydatności oznaczenia wskaźnika rozkładu objętości krwinek czerwonych (RDW) w określeniu rokowania u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Rozprawa doktorska. Poznań 2012.
18. Van Kimmenade RRJ, Mohammed AA, Uthamalingam S i wsp. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 129-36.
19. Hsieh YP, Chang CC, Kor CT, Yang Y, Wen YK, Chiu PF. The Predictive Role of Red Cell Distribution Width in Mortality among Chronic Kidney Disease Patients. *PLoS One* 2016; 11: e0162025.
20. Hu Y, Liu H, Fu S, Wan J, Li X. Red Blood Cell Distribution Width is an Independent Predictor of AKI and Mortality in Patients in the Coronary Care Unit. *Kidney Blood Press Res* 2017; 42: 1193-1204.
21. Emans ME, van der Putten K, van Rooijen KL i wsp. Determinants of red cell distribution width (RDW) in cardiorenal patients: RDW is not related to erythropoietin resistance. *J Card Fail* 2011; 17: 626-33.

22. Yu MM, Xu Y, Zhang JH i wsp. Total cholesterol content of erythrocyte membranes levels are associated with the presence of acute coronary syndrome and high sensitivity C-reactive protein. *Int J Cardiol* 2010; 145: 57-8.
23. Sadeghi MT, Soroureddin Z, Nouri-Vaskeh M, Nazarpouri P, and Neshin SAS. Association of the mean platelet volume and red cell distribution width with dipper and non-dipper blood pressure in prehypertensive non-smokers. *BMC Res Notes*. 2019; 12: 824.
24. Avci E, Kiris T, Demirtas AO, Kadi H. Relationship between high-density lipoprotein cholesterol and the red cell distribution width in patients with coronary artery disease. *Lipids Health Dis* 2018; 17: 53.
25. Namazi G, Pourfarzam M, Jamshidi Rad S i wsp. Association of the total cholesterol content of erythrocyte membranes with the severity of disease in stable coronary artery disease. *Cholesterol* 2014; 2014: 821686.
26. Alvarez-Martins I, Remédio L, Matias I i wsp. The impact of chronic intermittent hypoxia on hematopoiesis and the bone marrow microenvironment. *Pflugers Arch Eur J Physiol*, 2016; 468: 919-32.
27. Liu T, Shao Q, Korantzopoulos P i wsp. Relation of red blood cell distribution width with CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc score in Chinese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017; 228: 861-864.
28. Kurt M, Tanboga IH, Buyukkaya E, Karakas MF, Akçay AB, Sen N. Relation of red cell distribution width with CHA₂DS₂-VASc score in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014; 20: 687-92.
29. Kılıçgedik A, Naser A, Gurbuz AS i wsp. Red Cell Distribution Width with CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc score is associated with Post-operative Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting. *Heart Surg Forum* 2018; 21: E170-E174.
30. Shao Q, Korantzopoulos P, Letsas KP i wsp. Red blood cell distribution width as a predictor of atrial fibrillation. *J Clin Lab Anal* 2018; 32: e22378.
31. Cha MJ, Lee HS, Kim HM, Jung JH, Choi EK, Oh S. Association between red cell distribution width and thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Eur J Intern Med* 2017; 46: 41-46.
32. Fava C, Cattazzo F, Hu ZD, Lippi G, Montagnana M. The role of red blood cell distribution width (RDW) in cardiovascular risk assessment: useful or hype? *Ann Transl Med* 2019; 7: 581.
33. Han K, Su X, Liu J, Yao F, Lu F. Red Cell Distribution Width as a Novel Marker for Different Types of Atrial Fibrillation in Low and High Altitude. *Cardiol Res Pract* 2019; 2019: 6291964.
34. Li N, Zhou H, Tang Q. Red Blood Cell Distribution Width: A Novel Predictive Indicator for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Dis Markers* 2017; 2017: 7089493.
35. Surowiec A, Wołowicz Ł, Rogowicz D i wsp. RDW – a new marker for cardiovascular disease. *J Educ Health Sport* 2015; 5: 453-460.
36. Nam JS, Ahn CW, Kang S, Kim KR, Park JS. Red Blood Cell Distribution Width Is Associated with Carotid Atherosclerosis in People with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res* 2018; 2018: 1792760.
37. Payami B, Jafarizade M, Mousavi SSB, Sattari SA and Nokhostin F. Prevalence and predictors of atherosclerotic renal artery stenosis in hypertensive patients undergoing simultaneous coronary and renal artery angiography; a cross-sectional study. *J Renal Inj Prev* 2016; 5: 34-38.
38. Geraci G, Buccheri D, Zanolli L i wsp. Renal haemodynamics and coronary atherosclerotic burden are associated in patients with hypertension and mild coronary artery disease. *Exp Ther Med* 2019; 17: 3255-3263.
39. Song SY, Hua C, Dornbors D i wsp. Baseline Red Blood Cell Distribution Width as a Predictor of Stroke Occurrence and Outcome: A Comprehensive Meta-Analysis of 31 Studies. *Front Neurol* 2019; 10: 1237.
40. Celik A, Ozcan IT, Gündes A i wsp. Usefulness of admission hematologic parameters as diagnostic tools in acute pulmonary embolism. *Kaohsiung J Med Sci* 2015; 31: 145-9.
41. Celik A, Karayakali M, Altunkas F i wsp. Red cell distribution width is correlated with extensive coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Cardiovasc J Afr* 2017; 28: 319-323.

42. Dada OA, Uche E, Akinbami A i wsp. The relationship between red blood cell distribution width and blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus in Lagos, Nigeria. *J Blood Med* 2014; 5: 185-9.
43. Tsuboi S, Miyauchi K, Kasai T i wsp. Impact of red blood cell distribution width on long-term mortality in diabetic patients after percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2013; 77: 456-461.
44. Ponikowska B, Suchocki T, Paleczny B i wsp. Iron status and survival in diabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Care* 2013; 36: 4147-4156.
45. Magri CJ, Fava S. Red blood cell distribution width and diabetes-associated complications. *Diabetes Metab Syndr* 2014; 8: 13-17.
46. Baggen VJM, van den Bosch AE, van Kimmenade RR i wsp. Red cell distribution width in adults with congenital heart disease: A worldwide available and low-cost predictor of cardiovascular events. *Int J Cardiol* 2018; 260: 60-65.
47. Ponikowski P, Hoffman P, Witkowski A, Lipiec P. *Kardiologia*. Gdańsk 2019.
48. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S i wsp. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej w 2013 r. *Kardiologia* 2013; 71: 243-318.
49. Ziolkowski M, Kubica A, Sinkiewicz W, Maciejewski J. Zmniejszanie umieralności na chorobę niedokrwienną serca w Polsce – sukces terapii czy prozdrowotnego stylu życia? *Folia Cardiologica Excerpta* 2009; 4: 265-27.
50. Kasprzyk M, Wudarczyk B, Czyż R, Szarpak L, Jankowska-Polanska B. Ischemic heart disease – definition, epidemiology, pathogenesis, risk factors and treatment. *Postępy Nauk Medycznych* 2018; 6: 358-360.
51. Reeh J, Bachmann-Therming C, Heitmann M i wsp. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina *Eur Heart J* 2019; 40: 1426-1435.
52. Frycz-Kurek AM, Buchta P, Szkodziński J. Stabilna choroba wieńcowa – epidemiologia, diagnostyka, wybór postępowania. *Choroby Serca i Naczyń* 2008; 5: 125-133.
53. Li W, Li X, Wang M i wsp. Association between red cell distribution width and the risk of heart events in patients with coronary artery disease. *Exp Ther Med* 2015; 9: 1508-1514.
54. Balta S, Ozturk C, Aparci M, Demir M, Yildirim AO, Celik T. Red Cell Distribution Width in Patients with Intermediate Coronary Artery Disease. *Med Princ Pract* 2016; 25: 397-8.
55. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation* 2008; 117: 163-168.
56. Osadnik T, Strzelczyk J, Hawranek M i wsp. Red cell distribution width is associated with long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2013; 13: 113.
57. Budzianowski J, Pieszko K, Burchardt P, Rzeźniczak J, Hiczekiewicz J. The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Dis Markers* 2017; 2017: 3041565.
58. Danese E, Lippi G, Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. *J Thorac Dis* 2015; 7: E402-11.
59. Balta S, Demirkol S, Aparci M, Arslan Z and Ozturk C. Red Cell Distribution Width in Myocardial Infarction. *Med Princ Pract* 2015; 24: 584-585.
60. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A i wsp. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol* 2010; 141: 141-6.
61. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 105: 312-317.
62. Wang YL, Hua Q, Bai CR, Tang Q. Relationship between red cell distribution width and short-term outcomes in acute coronary syndrome in a Chinese population. *Internal Medicine* 2011; 50: 2941-2945.
63. Azab B, Torbey E, Hatoum H i wsp. Usefulness of red cell distribution width in predicting all-cause long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology* 2011; 119: 72-80.

64. Vaya A, Hernández JL, Zorio E, Bautista D. Association between red blood cell distribution width and the risk of future cardiovascular events. *Clin Hemorheol Microcirc* 2012; 50: 221-225.
65. Wang P, Wang Y, Li H, Wu Y, Chen H. Relationship between the red blood cell distribution width and risk of acute myocardial infarction. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 21-26.
66. Zbierska-Rubinkiewicz K, Trębacz O, Tomala M, Rubinkiewicz M, Chrzan I, Gackowski A. Creatine kinase-MB and red cell distribution width as predictors of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Folia Med Cracov* 2017; 57: 87-99.
67. Akkoyun DÇ, Akyüz A, Kurt Ö, Bilir B, Alpsoy Ş, Güler N. Relationship between red cell distribution width and contrast-induced nephropathy in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2015; 43: 613-20.
68. Nagula P, Karumuri S, Otikunta AN, Yerrabandi SRV. Correlation of red blood cell distribution width with the severity of coronary artery disease-A single center study. *Indian Heart J* 2017; 69: 757-761.
69. Keser A, Özbek K, Ulucan Ş, Katlandur H, Bilgi M, Özdil H. Relationship between red cell distribution width levels and severity of coronary artery ectasia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 1571-4.
70. Isik T, Uyarel H, Tanboga IH i wsp. Relation of red cell distribution width with the presence, severity, and complexity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2012; 23: 51-6.
71. Ma FL, Li S, Li XL i wsp. Correlation of red cell distribution width with the severity of coronary artery disease: a large Chinese cohort study from a single center. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 1053-57.
72. Çetin M, Kocaman SA, Bostan M i wsp. Red Blood Cell Distribution Width (RDW) and its Association with Coronary Atherosclerotic Burden in Patients with Stable Angina Pectoris. *Eur J Gen Med* 2012; 9: 7-13.
73. Bao D, Luo G, Kan F, Wang X, Luo J, Jiang C. Prognostic value of red cell distribution width in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMJ Open* 2020; 10: e033378.
74. Abraham LL, IV, Ramos JDA, Cunanan EL, Tiongson MDA, Punzalan FER. Red Cell Distribution Width and Mortality in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis on Prognosis. *Cardiol Res* 2018; 9: 144-152.
75. Zalawadiya SK, Veeranna V, Niraj A, Pradhan J, Afonso L. Red cell distribution width and risk of coronary heart disease events. *Am J Cardiol* 2010; 106: 988-93.
76. Ren H, Hua Q, Quan M i wsp. Relationship between the red cell distribution width and the one-year outcomes in Chinese patients with stable angina pectoris. *Intern Med* 2013; 52: 1769-74.
77. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G i wsp. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2011; 22: 138-44.
78. Veeranna V, Zalawadiya SK, Panaich S, Patel KV, Afonso L. Comparative analysis of red cell distribution width and high sensitivity C-reactive protein for coronary heart disease mortality prediction in multi-ethnic population: findings from the 1999-2004 NHANES. *Int J Cardiol* 2013; 168: 5156-61.
79. Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J* 2009; 158: 659-66.
80. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion* 2005; 20: 83-90.
81. Kobayashi S, Moriya H, Aso K, Ohtake T. Vitamin E-bonded hemodialyzer improves atherosclerosis associated with a rheological improvement of circulating red blood cells. *Kidney International* 2003; 63: 1881-1887.

82. Zhang PY, Xu X, Li XC. Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 3091-6.
83. Formanowicz D. Studium teoretyczne i kliniczne wybranych aspektów miażdżycy ze szczególnym uwzględnieniem zmian obserwowanych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Rozprawa habilitacyjna. Poznań, 2013.
84. Friedman JS, Lopez MF, Fleming MD i wsp. SOD2-deficiency anemia: protein oxidation and altered protein expression reveal targets of damage, stress response, and antioxidant responsiveness. *Blood* 2004; 104: 2565-2573.
85. Karakilcik AZ, Halat R, Zerim M, Celik H, Nazligul Y. Effects of vitamin C and exercise on lipid profile, platelet and erythrocyte indices in young soccer players. *Sports Med Phys Fitness* 2014; 54: 665-71.
86. Hayes W. Measurement of iron status in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2019; 34: 605-613.
87. Talwar VK, Gupta HL, Shashinarayan. Clinicohaematological profile in chronic renal failure. *J Assoc Physicians India* 2002; 50: 228-33.
88. Lu YA, Fan PC, Lee CC i wsp. Red cell distribution width associated with adverse cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2017; 18: 361.
89. Błazucka U, Iwanowska M, Bobilewicz D. Wpływ wzorów (MDRD i CKD– EPI) do wyliczania eGFR, w klasyfikacji pacjentów do poszczególnych stadiów przewlekłej choroby nerek. *Diagn Lab* 2019; 55: 29-34.
90. Lipiec P, Bąk J, Braksator W i wsp. Echokardiograficzne badanie przekłatkowe u dorosłych – wytyczne Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia* 2018; 2: 488-493.
91. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A i wsp. Wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego (2018). *Kardiologia* 2018; 76, 12: 1585-1664.
92. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70: 49-55.
93. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-74.
94. Barylski M, Banach M, Rysz J. Wpływ częstości rytmu serca na powikłania sercowo-naczyniowe – implikacje kliniczne w świetle wyników badania BEAUTIFUL. *Geriatrics* 2008; 2: 255-266.
95. Perski A, Hamsten A, Lindvall K, Theorell T. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J* 1988; 116: 355-61.
96. Palatini P. Elevated heart rate in cardiovascular diseases: a target for treatment? *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52: 46-60.
97. Tardif JC. Heart rate as a treatable cardiovascular risk factor. *Br Med Bull* 2009; 90: 71-84.
98. Beręsewicz A, Duda M, Klemenska E, Konior A, Mączewski M. Patofizjologia miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. Warszawa 2011.
99. Gobel FL, Norstrom LA, Nelson RR, Jorgensen CR, Wang Y. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation* 1978; 57: 549-56.
100. White WB. Heart rate and the rate-pressure product as determinants of cardiovascular risk in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 50S-55SS.
101. Mazurek E. Wpływ ambulatoryjnej rehabilitacji pozawałowej drugiej fazy na funkcję układu krążenia. Rozprawa doktorska. Poznań, 2017.
102. Yazdani B, Kleber ME, Yücel G i wsp. Association of double product and pulse pressure with cardiovascular and all-cause mortality in the LURIC study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22: 2332-2342.
103. Lewartowski B. Patofizjologia rozkurczowej niewydolności serca. *Kardiologia* 2008; 66: 1096-110.
104. Celik A, Koc F, Kadi H i wsp. Relationship between red cell distribution width and echocardiographic parameters in patients with diastolic heart failure. *Kaohsiung J Med Sci* 2012; 28: 165-72.

105. Jamiel A, Ahmed AM, Farah I, Al-Mallah MH. Correlation Between Diastolic Dysfunction and Coronary Artery Disease on Coronary Computed Tomography Angiography. *Heart Views* 2016; 17: 13-18.
106. Garcia MMO, Rodrigues MG, Dos Reis Neto JA, Luis Claudio Correia. Influence of subclinical atherosclerosis on diastolic function in individuals free of cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95: 473-8.
107. Eleid MF, Appleton CP, Lopez AG, Cha S, Hurst RT. Coronary artery plaque burden does not affect left ventricular diastolic function in asymptomatic adults with normal ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 909-14.
108. Lin FY, Zemedkun M, Dunning A i wsp. Extent and severity of coronary artery disease by coronary CT angiography is associated with elevated left ventricular diastolic pressures and worsening diastolic function. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2013; 7: 289-96.
109. Gosk M, Gosk A, Kleinrok A. Leczenie metaboliczne przewlekłej choroby niedokrwiennej serca. *Kardiologia po Dyplomie* 2009, 8: 83-89.
110. Starling RC, Hammer DF, Altschuld RA. Human myocardial ATP content and in vivo contractile function. *Mol Cell Bioch* 1998; 180: 171-177.
111. Pouler H. Diastolic dysfunction and myocardial energetics. *Eur Heart J* 1990; 11: 30-34.
112. He Y, Liu C, Zeng Z, Ye W, Lin J, Ou Q. Red blood cell distribution width: a potential laboratory parameter for monitoring inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 161-167.
113. Hassan S, Antonelli M, Ballou S. Red cell distribution width: a measure of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patients? *Clin Rheumatol* 2015; 34: 1053-7.
114. Ozcan F, Turak O, Durak A i wsp. Red cell distribution width and inflammation in patients with non-dipper hypertension. *Blood Press* 2013; 22: 80-5.
115. Lappé JM, Horne BD, Shah SH i wsp. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 2094-9.
116. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 628-632.
117. Filipczyk L, Król P, Wystrychowski A. Hepcydyna – hormon wątrobowy kontrolujący homeostazę żelaza. *Forum Nefrologiczne* 2010; 3: 233-242.
118. Chmiel E, Kuśnierz-Cabala B, Gala-Błądzińska A i wsp. Prognostic value of red cell volume distribution width in patients with stage 5 chronic kidney disease treated with maintenance dialysis. *Diagn Lab* 2017; 53(1): 17-22.
119. Kucera M, Balaz D, Kruzliak P i wsp. The effects of atorvastatin treatment on the mean platelet volume and red cell distribution width in patients with dyslipoproteinemia and comparison with plasma atherogenicity indicators-a pilot study. *Clin Biochem* 2015; 48: 557-561.
120. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relationship between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68: 745-8.
121. Li Y, Li M, Teng Y, Zhang C, Liu Q, Hou H. The association between red cell distribution width, erythropoietin levels, and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2018; 29: 74-80.
122. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Danese E, Montagnana M. Association of red blood cell distribution width with plasma lipids in a general population of unselected outpatients. *Kardiol Pol* 2013; 71: 931-6.
123. Yu Y, Li M, Huang X i wsp. A U-shaped association between the LDL-cholesterol to HDL-cholesterol ratio and all-cause mortality in elderly hypertensive patients: a prospective cohort study. *Lipids Health Dis* 2020; 19: 238.
124. Zhong Z, Hou J, Zhang Q i wsp. Assessment of the LDL-C/HDL-C ratio as a predictor of one year clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes after percutaneous coronary intervention and drug-eluting stent implantation. *Lipids Health Dis* 2019; 18: 40.

125. Yokokawa H, Yasumura S, Tanno K i wsp. Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial infarction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese northern rural population. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 89-98.
126. Kunutsor SK, Zaccardi F, Karppi J, Kurl S, Laukkanen JA. Is High Serum LDL/HDL Cholesterol Ratio an Emerging Risk Factor for Sudden Cardiac Death? Findings from the KIH Study. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 600-608.
127. Gohlke H. Effect of the LDL-/HDL-cholesterol quotient on progression and regression of arteriosclerotic lesions. An analysis of controlled angiographic intervention studies. *Wien Klin Wochenschr* 1992; 104: 309-13.
128. Tkaczyszyn M, Comín-Colet J, Voors AA i wsp. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 114-122.
129. Chopra VK, Anker SD. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 2007-2011.
130. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS i wsp. (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2538-47.
131. Korosoglou G, Lehrke S, Mueller D i wsp. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. *Heart* 2011; 97: 823-31.
132. Wijns W, Crea F. Elevated troponin in stable coronary artery disease: the sound of silence. *Heart* 2011; 97: 785-6.
133. Laroche M. Intraosseous circulation from physiology to disease. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 262-9.
134. London GM. Soft bone – hard arteries: a link? *Kidney Blood Press Res.* 2011; 34: 203-8.
135. Marenzana M, Arnett TR. The Key Role of the Blood Supply to Bone Bone. *Res* 2013; 1: 203-215.
136. Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, Qiu W, Manson JE. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: a review of the evidence. *Am Heart J* 2014; 167: 283-291.
137. Anagnostis P, Karagiannis A, Kakafika AI, Tziomalos K, Athyros VG, Mikhailidis DP. Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities? *Osteoporos Int* 2009; 20: 197-207.
138. Sennarby U, Melhus H, Gedeberg R i wsp. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA* 2009; 302: 1666-73.
139. Gerber Y, Melton LJ, Weston SA, Roger VL. Association between myocardial infarction and fractures: an emerging phenomenon. *Circulation* 2011; 124: 297-303.
140. McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, Bahtiyar G, Sowers JR. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? *Endocrine* 2004; 23: 1-10.
141. Henry BM, Benoit JL, Benoit S i wsp. Red Blood Cell Distribution Width (RDW) Predicts COVID-19 Severity: A Prospective, Observational Study from the Cincinnati SARS-CoV-2 Emergency Department Cohort. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10: 618.
142. Hampole CV, Mehrotra AK, Thenappan T, Gomberg-Maitland M, Shah SJ. Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2009; 104: 868-72.
143. Jo YH, Kim K, Lee JH i wsp. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 545-8.
144. Kaufmann CC, Ahmed A, Brunner U i wsp. Red Cell Distribution Width Upon Hospital Admission Predicts Short-Term Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19: A Single-Center Experience. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 652707.
145. Nathan SD, Reffett T, Brown AW i wsp. The red cell distribution width as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013; 143: 1692-1698.
146. Lippi G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Red Blood Cell Distribution Is a Significant Predictor of Severe Illness in Coronavirus Disease 2019. *Acta Haematol* 2020; 25: 1-5.

147. Knuuti J, Wijns W, Saraste A i wsp. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) 2019. *Eur Heart J* 2020; 41: 407-477.
148. Yčas JW. Toward a Blood-Borne Biomarker of Chronic Hypoxemia: Red Cell Distribution Width and Respiratory Disease. *Adv Clin Chem* 2017; 82: 105-197.

9. STRESZCZENIE

Wstęp

Współczynnik zmienności rozkładu objętości krwinek czerwonych (ang. *red cell distribution width coefficient of variance*, RDWcv) jest parametrem oznaczanym rutynowo. RDWcv dostarcza informacji o różnorodności wielkości krwinek czerwonych, czyli o tzw. anizocytozie. W prawidłowych warunkach RDWcv jest niskie i nie przekracza 14,40%. Jeśli proces erytropoezy jest zaburzony, to wytwarzane krwinki czerwone różnią się między sobą wielkością i RDWcv przyjmuje większe wartości.

Felker i wsp. w 2007 r. zaobserwowali, że u 4819 chorych z niewydolnością serca (ang. *heart failure*, HF) wysokie wartości RDWcv są związane ze zwiększoną śmiertelnością ogólną w obserwacji długoterminowej. W następnych latach pojawiły się dowody, że RDWcv ma wartość rokowniczą w innych chorobach układu krążenia, w tym w zatorowości płuc, nadciśnieniu tętniczym, migotaniu przedsionków i chorobie wieńcowej (ang. *coronary artery disease*, CAD). Prowadzone badania próbujące wyjaśnić przyczyny tego zjawiska wskazują na wieloczynnikową etiologię obejmującą zaburzenia gospodarki żelazem, proces zapalny, stres oksydacyjny czy ostatnio niedotlenienie szpiku kostnego. Na podstawie analizy dostępnych badań wydają się, że pacjenci z podwyższonymi wartościami RDWcv mają bardziej zaawansowaną HF czy chorobę nadciśnieniową. Dotychczas nie przeprowadzono podobnych badań u osób z CAD.

Cel pracy

Celem tej retrospektywnej pracy była ocena związków między charakterystyką kliniczną pacjentów ze stabilną CAD a wartością RDWcv. Z tego powodu porównano między sobą pacjentów z CAD i niskimi lub wysokimi wartościami RDWcv.

Metody

Grupę badaną stanowiło 200 pacjentów ze stabilną CAD, u których wykonano ze wskazań klinicznych planową angiografię tętnic wieńcowych. U wszystkich stwierdzono istotne zwężenie światła co najmniej jednej tętnicy wieńcowej. Chorych przydzielono do jednego z tercylu utworzonych w oparciu o wartość RDWcv, a osoby z tercylu T1 i T2

połączono w jedną grupę. W T1&T2 (n=134) znalazły się osoby z RDWcv od 11,40 do 14,10%, a w T3 (n=66) wartości od 14,20 do 20,70%. W analizie statystycznej wykorzystano analizę kowariancji (ANCOVA) dostosowaną do wieku, płci i BMI. Za istotne statystycznie przyjęto wartości $p < 0,05$.

Wyniki

Pacjenci z T3 mieli wyższą spoczynkową częstość pracy serca ($72,21 \pm 1,46$ vs $67,89 \pm 1,01\%$; $p=0,0174$), produkt podwójny ($10048 \pm 275,20$ vs $9283,39 \pm 191,04$ mmHg x uderzenia/min; $p=0,0254$), prędkość fali E wczesnego napływu mitralnego ($83,32 \pm 3,11$ vs $74,38 \pm 2,11$ cm/s; $p=0,0201$), stężenie kreatyniny ($1,13 \pm 0,06$ vs $0,97 \pm 0,04$ mg/dl; $p=0,0274$), prędkość opadania krwinek czerwonych ($18,10 \pm 1,71$ vs $13,74 \pm 1,18$ mm/h; $p=0,0402$), a także stosunek stężeń cholesterolu związanego z lipoproteiną o niskiej gęstości (LDL) do wysokiej gęstości (HDL) ($2,25 \pm 0,11$ vs $1,82 \pm 0,08$; $p=0,0026$) niż pozostali. Ponadto w tej grupie stwierdzono niższe stężenia hemoglobiny ($13,42 \pm 0,15$ vs $14,25 \pm 0,10$ g/dl; $p < 0,0001$), wartości hematokrytu ($38,10 \pm 0,39$ vs $40,35 \pm 0,27\%$; $p=0,0053$), średnia masa hemoglobiny w krwince (MCH) ($30,39 \pm 0,20$ vs $31,41 \pm 0,14$ pg; $p=0,0001$) i średnie stężenie hemoglobiny w krwince (MCHC) ($34,40 \pm 0,13$ vs $35,31 \pm 0,09$ g/dl; $p < 0,0001$).

Wnioski

Pacjenci ze stabilną CAD i potwierdzonym angiograficznie istotnym zwężeniem światła co najmniej jednej tętnicy wieńcowej oraz wyższymi wartościami RDWcv różnią się wybranymi parametrami klinicznymi od chorych z niższymi RDWcv. Podwyższonemu RDWcv towarzyszy gorsza funkcja rozkurczowa lewej komory, bardziej nasilony proces zapalny, zaburzenia czynności nerek, gorszej jakości krwinki czerwone i bardziej aterogenny profil cholesterolu. Być może interakcja między funkcją serca, nerek, proaterogennym profilem lipidowym (mimo stosowania statyn u niemal wszystkich chorych) i procesem zapalnym wspólnie upośledza funkcję szpiku kostnego i proces erytropoezy. Nieco mniejsze stężenie hemoglobiny, wartości hematokrytu, MCH, MCHC i dużo wyższe wartości RDWcv są pośrednim dowodem, że szpik kostny jest wrażliwym narządem, którego wydolność zależy od wielu składowych, w tym układu krążenia.

10. ABSTRACT

Introduction

Red blood cell distribution width coefficient of variance (RDWcv) is a routinely measured blood cell index. RDWcv provides information about the size distribution of red blood cells. In healthy people, red blood cells produced during erythropoiesis are similar in size and shape. A disturbance in erythropoiesis will result in a difference in red blood cells morphology, including their size. In these cases, the RDWcv will exceed 14.40%, thus, confirming anisocytosis.

In 2007 Felker et al. reported that increased RDWcv in 4819 patients with heart failure (HF) was associated with an increased long-term total mortality. Over the following years, more studies demonstrated that RDWcv is a prognostic factor in other cardiovascular diseases, including pulmonary embolism, hypertension, atrial fibrillation and coronary artery disease (CAD).

Various factors and mechanisms, including iron insufficiency, inflammation and oxidative stress, have been considered to explain an increase of RDWcv in high-risk patients. Recent studies have suggested that bone marrow hypoxia might also contribute to the RDWcv increase.

Many investigations have shown that higher RDWcv can be correlated with more severe forms of cardiovascular diseases, mainly HF. However, similar studies and data in CAD patients are missing.

Study aim

This retrospective study aimed to analyse clinical characteristics in patients with stable CAD in relation to their RDWcv. Manifold clinical features, including hemodynamic, echocardiographic and laboratory parameters, were compared between CAD patients with lower and higher RDWcv.

Methods

Two hundred patients with stable CAD who underwent an elective and clinically indicated coronary angiography were included in the study. All patients had a significant narrowing of the lumen of at least one coronary artery. The patients were divided into

tertiles (T1, T2 and T3) of RDWcv. Next, patients with lower values of RDWcv, i.e., from the first and second tertiles (T1 and T2), were merged in one T1&T2 (n=134) group with RDWcv ranging from 11.40 to 14.10%. Those from the third tertile with the highest RDWcv ranging from 14.20 to 20.70% were categorized to the T3 subgroup. Analysis of covariance (ANCOVA) adjusted to the patient's age, gender and body mass index compared various continuous data between T1&T2 and T3 groups. Only $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

Patients from the T3 group presented significantly (at least $p < 0.05$) higher resting heart rate (72.21 ± 1.46 vs 67.89 ± 1.01 ; $p = 0.0174$), rate-pressure product (10048 ± 275.20 vs 9283.39 ± 191.04 mmHg x beats/min; $p = 0.0254$), early diastolic mitral inflow velocity E wave (83.32 ± 3.11 vs 74.38 ± 2.11 cm/s; $p = 0.0201$), concentration of creatinine (1.13 ± 0.06 vs 0.97 ± 0.04 mg/dl; $p = 0.0274$), erythrocyte sedimentation rate (18.10 ± 1.71 vs 13.74 ± 1.18 mm/h; $p = 0.0402$) and low-density lipoprotein (LDL) to high-density lipoprotein (HDL) ratio (2.25 ± 0.11 vs 1.82 ± 0.08 ; $p = 0.0026$) than individuals from T1&T2 group. Moreover, they were found to have had lower haemoglobin concentration (13.42 ± 0.15 vs 14.25 ± 0.10 g/dl; $p < 0.0001$), haematocrit (38.10 ± 0.39 vs 40.35 ± 0.27 %; $p = 0.0053$), mean corpuscular haemoglobin (MCH) (30.39 ± 0.20 vs 31.41 ± 0.14 pg; $p = 0.0001$) and mean corpuscular haemoglobin concentration (MCHC) (34.40 ± 0.13 vs 35.31 ± 0.09 g/dl; $p < 0.0001$).

Conclusions

There are significant differences in selected clinical characteristics between patients with stable CAD and lower or higher RDWcv. In general, an increased RDWcv in CAD patients is associated with a higher resting heart rate, myocardial oxygen demand, left ventricular diastolic dysfunction, worse kidney function, more atherogenic cholesterol profile and advanced inflammation. Furthermore, other features demonstrating the poorer quality of red cells can also be observed in these patients. All in all, this retrospective study suggests that the bone marrow is a sensitive organ whose function depends on many factors, including those related to the cardiovascular system and CAD.

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja kliniczna bólów w klatce piersiowej.

Tabela 2. Klasyfikacja nasilenia dusznicy bolesnej wg CCS.

Tabela 3. Klasyfikacja czynnościowa niewydolności serca wg New York Heart Association.

Tabela 4. Skala ryzyka wystąpienia udaru niedokrwinnego – CHA2DS2-VASc.

Tabela 5. Charakterystyka kliniczna badanej grupy.

Tabela 6. Charakterystyka stosowanego leczenia farmakologicznego w badanej grupie.

Tabela 7. Wartości parametrów klinicznych, hemodynamicznych, laboratoryjnych w badanej grupie.

Tabela 8. Wartości dyskretne wybranych skal w badanej grupie.

Tabela 9. Podsumowanie danych klinicznych wszystkich chorych i porównanie pacjentów należących do tercylu T1&T2 oraz T3 RDWcv.

Tabela 10. Porównanie stosowanego leczenia farmakologicznego w T1&T2 vs T3.

Tabela 11. Porównanie cech klinicznych i wyników badań między osobami z T1&T2 vs T3 RDWcv.

Tabela 12. Porównanie danych dyskretnych wybranych skal między T1&T2 vs T3.

Tabela 13. Porównanie testem ANCOVA dostosowanym do płci, wieku, BMI pacjentów z najwyższego tercyla T3 z pozostałymi tercylami T1&T2 RDWcv.

12. SPIS RYCIN

Rycina 1. Proces erytropoezy.

Rycina 2. Anizocytoza w rozmazie pod mikroskopem.

Rycina 3. Zależność między MCV a wartością RDWcv.

Rycina 4. Zależność między MCV a wartością RDWcv.

Rycina 5. Szlak powstania dużych form erytrocytów indukowany niedotlenieniem.