

## Κλινική Έρευνα

## Τα Επίπεδα Ομοκυστεΐνης και οι Πολυμορφισμοί MTHFR σε Νεαρούς Ασθενείς με Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου. Μια Μελέτη Ασθενών-Μαρτύρων

ΧΡΗΣΤΟΣ ΕΥΤΥΧΙΟΥ<sup>1</sup>, ΛΟΪΖΟΣ ΑΝΤΩΝΙΑΔΗΣ<sup>1</sup>, ΛΟΥΚΙΑ ΜΑΚΡΗ<sup>2</sup>, ΛΑΟΥΡΑ ΚΟΥΜΑ<sup>3</sup>, ΠΑΥΛΟΣ ΚΩΣΤΕΑΣ<sup>3</sup>, ΕΛΕΝΗ ΚΥΡΙΑΚΟΥ<sup>4</sup>, ΕΥΑΓΓΟΡΑΣ ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ<sup>1</sup>, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΑΠΑΔΟΓΙΑΝΝΗΣ<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας, Κύπρος, <sup>2</sup>Στατιστική Υπηρεσία Κύπρου, <sup>3</sup>Κέντρο Μοριακής Αιματολογίας και Ανοσογενετικής, Καραϊσκάκειο Ίδρυμα, Λευκωσία, Κύπρος, <sup>4</sup>Τμήμα Βιοχημείας, Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας, Κύπρος, <sup>5</sup>Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών, Ελλάδα

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Ομοκυστεΐνη, έμφραγμα μυοκαρδίου, πρόωρη στεφανιαία νόσος.**

Ημερ. παραλαβής εργασίας:  
11 Ματίου 2011·  
Ημερ. αποδοχής:  
20 Δεκεμβρίου 2011

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Χρήστος Ευτυχίου

Καρδιολογική Κλινική,  
Γενικό Νοσοκομείο  
Λευκωσίας, Παλαιός  
Δρόμος Λευκωσίας-  
Λεμεσού 215, 2029  
Στρόβολος, Λευκωσία,  
Κύπρος  
e-mail: [chiou6christos@  
yahoo.com](mailto:chiou6christos@yahoo.com)

**Εισαγωγή:** Τα αυξημένα επίπεδα της ομοκυστεΐνης είναι γνωστό ότι συνδέονται με στεφανιαία νόσο (ΣΝ). Η πιο συνηθισμένη μορφή γενετικής υπερομοκυστεϊναιμίας προκύπτει από πολυμορφισμούς της μεθυλενο-τετραϋδροφολικής ρεδοουκτάσης (MTHFR). Για να εξετάσουμε το ρόλο των επιπέδων ομοκυστεΐνης και τους πολυμορφισμούς MTHFR στην πρόωρη ΣΝ και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ) στον Κυπριακό πληθυσμό, πραγματοποιήθηκε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων στο Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας.

**Μέθοδοι:** Εξήντα τρεις άνδρες ηλικίας κάτω των 50 ετών που παρουσιάστηκαν με ΕΜ στο Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας συγκρίθηκαν με 54 μάρτυρες χωρίς ΣΝ. Ελέγχθηκαν ομοκυστεΐνη και λιπίδια νηστείας εντός 24 ωρών από την εισαγωγή καθώς επίσης και οι πολυμορφισμοί MTHFR C677T και A1298C.

**Αποτελέσματα:** Η μέση τιμή της ομοκυστεΐνης ήταν 14,5 μmol/L στους ασθενείς και 12,3 μmol/L στους μάρτυρες (p: 0,017). Ομοζυγωτία MTHFR C677T ήταν παρούσα στο 17,7% των ασθενών και στο 19,2% των μαρτύρων (p: 0,838) ενώ η ομοζυγωτία MTHFR A1298C στο 16,1% των ασθενών και στο 13,5% των μαρτύρων (p: 0,690). Η μέση τιμή της ομοκυστεΐνης στους ασθενείς με ΣΝ ενός αγγείου ήταν 12,6 μmol/L και 15,5 μmol/L σε ασθενείς με πολυαγγειακή ΣΝ (p: 0,025). Χαμηλότερες τιμές HDL φάνηκε να συνδέονται με υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης με μια αναλογία πιθανοτήτων 0,901, υποδεικνύοντας ότι για μία μονάδα αύξησης της HDL, η πιθανότητα να υπάρχουν υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης μειώνεται κατά 10% περίπου.

**Συμπεράσματα:** Υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης συσχετίζονται με οξύ ΕΜ και πολυαγγειακή ΣΝ σε Κύπριους ασθενείς κάτω των 50 ετών. Η ύπαρξη και η έκταση της ΣΝ δεν συσχετίζεται με τους πολυμορφισμούς MTHFR. Χαμηλότερες τιμές HDL συσχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης.

**Η** ομοκυστεΐνη είναι ένα ενδιάμεσο αμινοξύ που σχηματίζεται από τη μετατροπή της μεθειονίνης σε κυστεΐνη και τα αυξημένα επίπεδα της προτάθηκαν ως παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις για πρώτη φορά το 1969.<sup>1,2</sup> Σήμερα είναι ευρέως αποδεκτό ότι τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης συσχετίζονται με αυξημέ-

νο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρυνσης, ενώ ο κίνδυνος υπάρχει ακόμα και στις ανώτερες «φυσιολογικές» τιμές του εύρους των 5-15 μmol/L.<sup>3,4</sup> Προκύπτει επίσης από τη βιβλιογραφία ότι η αυξημένη ομοκυστεΐνη είναι παράγοντας κινδύνου για πρόωγη στεφανιαία νόσο (ΣΝ) και έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΜΙ)

σε νεαρούς ασθενείς.<sup>5-8</sup> Υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης συσχετίστηκαν με αυξημένη θρομβωτικότητα, αυξημένο οξειδωτικό στρες, ενεργοποίηση της φλεγμονής, διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας και αθηρογένεση, ενώ ήπια υπερομοκυστεϊναιμία συσχετίστηκε με μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα σε ασθενείς με ΕΜ και ανάνηψη του ST.<sup>9-11</sup> Αύξηση στη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης του πλάσματος μπορεί να προκύψει λόγω γενετικών διαταραχών των ενζύμων που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης, διατροφικών ελλείψεων βιταμινών-συνενζύμων, καθώς και λόγω χρόνιων παθήσεων, καπνίσματος και χρήσης ναρκωτικών.<sup>12-14</sup> Η πιο συνηθισμένη μορφή γενετικής υπερομοκυστεϊναιμίας προκύπτει από την παραγωγή θερμοευσταθής μεθυλενο-τετραϋδροφολικής ρεδουκτάσης (MTHFR) με μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα. Ωστόσο, ο ρόλος μόνο του γενετικού παράγοντα είναι αμφιλεγόμενος και οι μελέτες δείχνουν ότι θα πρέπει να υπάρχει και υπερομοκυστεϊναιμία για να υπάρχει ΣΝ.<sup>15-18</sup> Μια μετα-ανάλυση έδειξε επίσης ότι υπάρχει και γεωγραφική διαφοροποίηση στη συσχέτιση των πολυμορφισμών της MTHFR C677T και της ΣΝ, ανάμεσα στους πληθυσμούς στην Ευρώπη, Βόρεια Αμερική, Ασία και στη Μέση Ανατολή.<sup>19</sup>

Προκειμένου λοιπόν να εξεταστεί ο ρόλος των επιπέδων ομοκυστεΐνης και των πολυμορφισμών MTHFR στην πρόωγη ΣΝ και το οξύ ΕΜ στον Κυπριακό πληθυσμό, μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων πραγματοποιήθηκε στο Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας.

## Μέθοδοι

Εξήντα τρεις άρρενες ασθενείς ηλικίας  $\leq 50$  ετών που παρουσιάστηκαν με οξύ ΕΜ στο Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας από τον Ιούνιο του 2007 μέχρι και το Σεπτέμβριο του 2009, συγκρίθηκαν με 54 μάρτυρες χωρίς ΣΝ. Η διάγνωση του οξέος ΕΜ βασίστηκε στην παρουσία στηθαγχικού πόνου διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών και την τυπική αύξηση των καρδιακών ενζύμων, που συνοδεύονταν από ανάνηψη ή κατάσπαση του ST, 1 mm ή περισσότερο, τουλάχιστον σε 2 παρακαείμενες απαγωγές του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Πρόωρο ΕΜ ορίστηκε η παρουσία των ανωτέρω κριτηρίων σε ασθενείς με ηλικία  $\leq 50$  ετών. Οι ασθενείς με ΕΜ και ανάνηψη ST θρομβολύθηκαν, ενώ διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική (PCI) διάσωσης πραγματοποιήθηκε όπου χρειάστηκε. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε στεφανιαία αγγειογραφία και PCI ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) όπου χρειάστηκε. Πολυαγγειακή

ΣΝ έχει οριστεί η παρουσία στενώσεων  $>50\%$  σε 2 ή περισσότερες κύριες στεφανιαίες αρτηρίες.

Ομοκυστεΐνη και λιπίδια νηστείας μετρήθηκαν εντός 24 ωρών από την εισαγωγή, ενώ οι πολυμορφισμοί MTHFR C677T και A1298C ελέγχθηκαν με τη μέθοδο πολλαπλασιασμού και απομόνωσης του DNA με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Καταγράφηκαν επίσης χαρακτηριστικά όπως ηλικία, παράγοντες κινδύνου για ΣΝ, το βάρος και το ύψος των συμμετεχόντων.

Πενήντα τέσσερις άρρενες μάρτυρες επιλέχθηκαν χωρίς ιστορικό ΣΝ ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ). Επιλέχθηκαν να έχουν ηλικία πάνω από 50 ετών για να αποκλειστεί η πιθανότητα ΣΝ πριν από την ηλικία αυτή. Οι μάρτυρες είχαν είτε αρνητική στεφανιογραφία είτε αρνητική δοκιμασία κόπωσης. Επιλέχθηκαν επίσης έτσι ώστε να μην έχουν διαφορά με την ομάδα των ασθενών ως προς τους άλλους παράγοντες κινδύνου για ΣΝ όπως ο διαβήτης, η υπέρταση, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία, το οικογενειακό ιστορικό και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ). Για να αποφευχθούν άλλες μεταβλητές που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης πλάσματος, εξαιρέθηκαν ασθενείς και μάρτυρες με ιστορικό πρόσληψης φυλλικού οξέος ή σύμπλεγμα βιταμινών Β, με ιστορικό ανεπάρκειας φυλλικού οξέος ή βιταμινών Β και με νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη  $\geq 1,5$  mg/dL), καθώς και περιπτώσεις όπου η δειγματοληψία έγινε με διάρκεια νηστείας μικρότερη από 4,5 ώρες.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Κυπριακή Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής μετά από γραπτή συγκατάθεση από όλους τους ασθενείς και μάρτυρες σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Επιτροπής.

## Στατιστική ανάλυση

Τα στοιχεία συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν με τη χρήση του στατιστικού λογισμικού πακέτου SPSS. Δοκιμές  $\chi^2$  και Fisher exact test διενεργήθηκαν για να προσδιοριστούν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ της ύπαρξης της νόσου και ορισμένων κατηγορικών μεταβλητών, ενώ ανάλυση με έλεγχο t test χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο των μέσων τιμών μεταξύ ασθενών και μαρτύρων για τις συνεχείς μεταβλητές. Ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για να ελέγξει αν παράγοντες όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό και οι τιμές HDL και LDL μπορούν να προβλέψουν υψηλές τιμές ομοκυστεΐνης. Η αναλογία πιθανοτήτων (odds ratio) χρησιμοποιή-

θηκε για να αξιολογήσει την επίδραση των σημαντικών παραγόντων που συσχετίζονται με την ομοκυστεΐνη. Στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ορίστηκε όταν η τιμή  $p < 0,05$ .

Ανάλυση δύναμης του δείγματος έδειξε ότι ένας ελάχιστος αριθμός 54 ατόμων σε κάθε ομάδα θα ήταν επαρκής για την ανάδειξη αποτελέσματος με δύναμη 80% σε επίπεδο σημαντικότητας 5%.

## Αποτελέσματα

Εξήντα τρεις άρρενες ασθενείς  $\leq 50$  ετών (εύρος ηλικίας 21-50 έτη και μέση ηλικία  $43,4 \pm 6$  έτη) παρουσιάστηκαν με οξύ ΕΜ στην Καρδιολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας. Πενήντα πέντε από αυτούς (87,3%) παρουσιάστηκαν με ΕΜ και ανάρπαση ST και 8 (12,7%) χωρίς ανάρπαση ST. Πρόσθιο ΕΜ αφορούσε 33 ασθενείς (52,3%), κατώτερο ΕΜ 27 (42,9%) και πλάγιο ΕΜ 3 (4,8%). Νόσος ενός αγγείου εντοπίστηκε σε 30 ασθενείς (47,6%) και πολυαγγειακή ΣΝ εντοπίστηκε σε 28 (44,4%). Σε 5 ασθενείς (8,0%) δεν εντοπίστηκε οποιαδήποτε σημαντική στένωση στεφανιαίου αγγείου. Όσο αφορά το ιστορικό για παράγοντες κινδύνου για ΣΝ ασθενείς και μάρτυρες δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, το οικογενειακό ιστορικό για ΣΝ, σακχαρώδη διαβήτη ή των

αριθμό των παχύσαρκων ατόμων ( $\Delta\text{ΜΣ} > 30$ ), πίνακας 1. Υπήρχαν περισσότεροι υπερχοληστερολαιικοί στην ομάδα των μάρτυρων σε σχέση με τους ασθενείς (42,6% έναντι 20,6%,  $p: 0,010$ ). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές της ολικής χοληστερόλης, LDL, HDL και τριγλυκεριδίων σε ασθενείς και μάρτυρες, πίνακας 2. Υπήρχε όμως στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων ομοκυστεΐνης, όπου η μέση τιμή ήταν  $14,5 \pm 5,6$   $\mu\text{mol/L}$  στους ασθενείς και  $12,3 \pm 4,1$   $\mu\text{mol/L}$  στους μάρτυρες,  $p: 0,017$ .

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών και μάρτυρων στους πολυμορφισμούς MTHFR. Ομοζυγωτία MTHFR C677T ήταν παρούσα σε 11 ασθενείς (17,7%) και 10 μάρτυρες (19,2%),  $p: 0,838$ , ενώ ομοζυγωτία MTHFR A1298C ήταν παρούσα σε 10 ασθενείς (16,1%) και 7 μάρτυρες (13,5%),  $p: 0,690$ . Οποιαδήποτε ομοζυγωτία (MTHFR C677T ή MTHFR A1298C) ήταν παρούσα σε 21 ασθενείς (33,9%) και σε 17 μάρτυρες (32,7%) και η διαφορά και πάλι δεν ήταν στατιστικά σημαντική,  $p: 0,894$ . Δεν υπήρχε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές των επιπέδων ομοκυστεΐνης μεταξύ οποιασδήποτε ομοζυγωτίας MTHFR (μέση τιμή:  $14,2 \pm 5,9$   $\mu\text{mol/L}$ ) ή καμίας ομοζυγωτίας (μέση τιμή  $13,3 \pm 4,5$   $\mu\text{mol/L}$ ) ανάμεσα σε ασθενείς και μάρτυρες,  $p: 0,378$ .

**Πίνακας 1.** Παράγοντες κινδύνου για ΣΝ σε ασθενείς και μάρτυρες.

	Ασθενείς Αρ. (%)	Μάρτυρες Αρ. (%)	τιμή p
Κάπνισμα	53 (84,1)	43 (79,6)	0,527
Δυσλιπιδαιμία	46 (73,0)	37 (69,8)	0,703
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ	24 (38,1)	14 (25,9)	0,161
Υπέρταση	13 (20,6)	23 (42,6)	0,010
Σακχαρώδης Διαβήτης	2 (3,2)	5 (9,3)	0,246
Παχυσαρκία ( $\Delta\text{ΜΣ} > 30$ )	15 (25,4)	20 (37,0)	0,182
Ηλικία	$43,4 \pm 6,0$	$58,0 \pm 7,4$	$<0,001$

Συντομογραφίες: ΣΝ – στεφανιαία νόσος,  $\Delta\text{ΜΣ}$  – Δείκτης Μάζας Σώματος.

**Πίνακας 2.** Τιμές ομοκυστεΐνης, ολικής χοληστερόλης, LDL, HDL και τριγλυκεριδίων σε ασθενείς και μάρτυρες.

	Ασθενείς Μέση τιμή	S.D.	Μάρτυρες Μέση τιμή	S.D.	τιμή p
Ομοκυστεΐνη ( $\mu\text{mol/L}$ )	14,5	5,6	12,3	4,1	0,017
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	216,4	43,6	210,7	43,2	0,496
HDL (mg/dl)	38,6	7,4	41,5	8,0	0,054
LDL (mg/dl)	147,0	37,7	138,4	40,5	0,312
TG (mg/dl)	166,3	90,8	163,3	102,1	0,872

Συντομογραφίες: HDL – υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, LDL – χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, TG – τριγλυκερίδια, SD – Standard Deviation (Τυπική απόκλιση).

Η μέση τιμή της ομοκυστεΐνης ήταν  $12,6 \pm 3,9$   $\mu\text{mol/L}$  σε ασθενείς με ΣΝ ενός αγγείου και  $15,5 \pm 5,5$   $\mu\text{mol/L}$  σε ασθενείς με πολυαγγειακή ΣΝ,  $p: 0,025$ . Οι ασθενείς με ΣΝ ενός αγγείου και οι ασθενείς με πολυαγγειακή ΣΝ δεν είχαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στο ιστορικό για κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, οικογενειακό ιστορικό για ΣΝ ή υπέρταση, πίνακας 3. Επίσης δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης, LDL και τα τριγλυκερίδια. Υπήρχαν όμως διαφορές ως προς τις τιμές της HDL και τον αριθμό των ασθενών που ήταν παχύσαρκοι ( $\Delta\text{ΜΣ} > 30$ ). Η μέση τιμή HDL ήταν  $40,9 \pm 6,9$   $\text{mg/dl}$  σε ασθενείς με ΣΝ ενός αγγείου και  $35,7 \pm 6,2$   $\text{mg/dl}$  σε ασθενείς με πολυαγγειακή ΣΝ,  $p: 0,006$ , πίνακας 4. Υπήρχαν 3 παχύσαρκοι ασθενείς ( $\Delta\text{ΜΣ} > 30$ ) με ΣΝ ενός αγγείου και 11 με πολυαγγειακή ΣΝ,  $p: 0,007$ , πίνακας 3.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των πολυμορφισμών MTHFR και του αριθμού των νοσούντων αγγείων. Ομοζυγωτία MTHFR C677T ήταν παρούσα σε 7 ασθενείς (23,3%) με ΣΝ ενός αγγείου και σε 4 ασθενείς (14,8%) με πολυαγγειακή ΣΝ,  $p: 0,416$ . Ομοζυγωτία MTHFR A1298C ήταν παρούσα σε 4 ασθενείς (13,3%) και 4 ασθενείς με πολυαγγειακή ΣΝ (14,8%),  $p: 1,000$ . Οποιαδήποτε ομοζυγωτία (MTHFR C677T ή MTHFR A1298C) ήταν παρούσα σε 11 ασθενείς (36,7%)

με ΣΝ ενός αγγείου και 8 ασθενείς (29,6%) με πολυαγγειακή ΣΝ και η διαφορά και πάλι δεν ήταν στατιστικά σημαντική,  $p: 0,574$ .

Τέλος ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για τις μεταβλητές της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, το κάπνισμα, την ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό, τις τιμές της HDL και LDL για να ελέγξουμε αν αυτές μπορούν να προβλέψουν υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης. Η HDL φάνηκε να έχει σημαντική επίδραση για τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης με τιμή  $p < 0,001$ . Συγκεκριμένα, η HDL έχει μια αναλογία πιθανοτήτων 0,901, υποδεικνύοντας ότι για μια μονάδα αύξησης της HDL, εκτιμάται ότι οι πιθανότητες να έχουμε υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης μειώνονται κατά 10% περίπου. Επιπλέον, ένας αρνητικός συντελεστής συσχέτισης μεταξύ ομοκυστεΐνης και HDL φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντικός ( $r = -0,242$ , τιμή  $p: 0,008$ ), υποδεικνύοντας ότι, με την αύξηση των επιπέδων HDL θα πρέπει να περιμένουμε μείωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης.

### Συζήτηση

Τα επίπεδα ομοκυστεΐνης του πλάσματος είναι γνωστό ότι καθορίζονται από γενετικούς και διατροφικούς παράγοντες αλλά παραμένει αβέβαιο ποιες τι-

**Πίνακας 3.** Παράγοντες κινδύνου για ΣΝ σε ασθενείς με ΣΝ ενός αγγείου και πολυαγγειακή ΣΝ.

	1 αγγείο Αρ. (%)	$\geq 2$ αγγεία Αρ. (%)	τιμή p
Ολικός αριθμός	30 (47,6)	28 (44,4)	
Κάπνισμα	26 (86,7)	23 (82,1)	0,726
Δυσλιπιδαιμία	21 (70,0)	23 (82,1)	0,280
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ	9 (30,0)	14 (50,0)	0,120
Υπέρταση	8 (26,7)	4 (14,3)	0,245
Παχυσαρκία ( $\Delta\text{ΜΣ} > 30$ )	3 (10,3)	11 (42,3)	0,007

Συντομογραφίες: ΣΝ – στεφανιαία νόσος,  $\Delta\text{ΜΣ}$  – Δείκτης Μάζας Σώματος.

**Πίνακας 4.** Τιμές ομοκυστεΐνης, ολικής χοληστερόλης, LDL, HDL και τριγλυκερίδιων σε ασθενείς με ΣΝ ενός αγγείου και πολυαγγειακή ΣΝ.

	1 αγγείο		$\geq 2$ αγγεία		τιμή p
	Μέση τιμή	S.D.	Μέση τιμή	S.D.	
Ομοκυστεΐνη ( $\mu\text{mol/L}$ )	12,6	3,9	15,5	5,5	0,025
Ολική χοληστερόλη ( $\text{mg/dl}$ )	213,3	41,3	219,9	47,5	0,588
HDL ( $\text{mg/dl}$ )	143,7	31,1	152,1	43,9	0,423
LDL ( $\text{mg/dl}$ )	40,9	6,9	35,7	6,2	0,006
TG ( $\text{mg/dl}$ )	151,6	80,8	179,2	106,8	0,289

Συντομογραφίες: HDL – υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, LDL – χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, TG – τριγλυκερίδια, ΣΝ – στεφανιαία νόσος, SD – Standard Deviation (Τυτική απόκλιση).

μές θεωρούνται αυξημένες και επιβλαβείς. Ωστόσο, η μέση τιμή των 14,5  $\mu\text{mol/L}$  που διαπιστώθηκε στους ασθενείς μας, είναι πιο πάνω από το επίπεδο των 13  $\mu\text{mol/L}$  που θεωρείται ήπια υπερομοκυστεϊναιμία.<sup>20</sup> Από την άλλη πλευρά οι πολυμορφισμοί της MTHFR, οι οποίες είναι γνωστός παράγοντας υπερομοκυστεϊναιμίας, δεν έχει αποδειχθεί από τη μελέτη μας ότι συνδέονται με οξύ EM αλλά ούτε και με την έκταση της ΣΝ. Το εύρημα μας αυτό όμως περιορίζεται κάπως από το μικρό μέγεθος του δείγματος της μελέτης μας. Αν κι υπάρχει γεωγραφική διαφοροποίηση στη συσχέτιση των πολυμορφισμών MTHFR C677T και της ΣΝ, μεταξύ πληθυσμών στην Ευρώπη, Βόρεια Αμερική, την Ασία και τη Μέση Ανατολή<sup>19</sup> τα δικά μας ευρήματα έρχονται σε συμφωνία με προηγούμενη εργασία των Panayiotou et al για τον πληθυσμό της Κύπρου. Αυτοί μελέτησαν τη σχέση των επιπέδων ομοκυστεΐνης και πολυμορφισμών MTHFR C677T με υποκλινική αθηροσκλήρωση και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης αλλά όχι και οι πολυμορφισμοί της MTHFR C677T, συσχετίζονται με αθηροσκλήρωση και την παρουσία αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες και μηριαίες αρτηρίες.<sup>21</sup> Τα δικά μας αποτελέσματα υποδηλώνουν επίσης ότι η ήπια υπερομοκυστεϊναιμία όχι μόνο συσχετίζεται με τη ΣΝ, αλλά και με οξύ EM και πολυαγγειακή ΣΝ.

Σε κλινικές μελέτες, η υπερομοκυστεϊναιμία συσχετίστηκε με ενεργοποίηση των μηχανισμών πήξης σε ασθενείς με πρόωγη αθηροσκλήρωση και με αυξημένα επίπεδα παράγοντα VIIa και θρομβίνης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.<sup>22,23</sup> Τα στοιχεία αυτά εξηγούν την προθρομβωτική δράση της ομοκυστεΐνης στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Επιπλέον, σε ασθενείς με οξύ EM, τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο για επανάλυση στεφανιαίων επεισοδίων και θάνατο, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου και την έκταση της στεφανιαίας νόσου.<sup>24</sup>

Παρά τον αυξανόμενο αριθμό μελετών που συνδέουν την υπερομοκυστεϊναιμία με τη ΣΝ και το οξύ EM υπάρχει συνεχώς αυξανόμενη αμφισβήτηση του αιτιολογικού ρόλου της και περισσότερη υποστήριξη στην ιδέα ότι η αυξημένη ομοκυστεΐνη πλάσματος είναι αποτέλεσμα ή επιφανόμενο της ΣΝ.<sup>20</sup> Έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης του πλάσματος αυξάνουν μετά από βλάβη των ιστών και στη συνέχεια τα αυξημένα επίπεδα της προάγουν την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στην επιφάνεια του ενδοθηλίου. Δηλαδή, η ομοκυστεΐνη είναι ένας δείκτης της συνεχιζόμενης βλάβης των ιστών και εν-

σχυτής της φλεγμονής και όχι αιτία της αθηροσκλήρωσης.<sup>25</sup>

Η μελέτη μας έδειξε επίσης ότι η χαμηλή HDL προβλέπει υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης και αυτό ίσως να υποστηρίζει περισσότερο την ιδέα ότι η ομοκυστεΐνη δεν είναι η άμεση αιτία της αθηροσκλήρωσης. Δύο μελέτες, των Liao et al και Mikael et al προτείνουν ότι ο μηχανισμός με τον οποίο μειώνονται τα επίπεδα HDL από την ομοκυστεΐνη είναι η αναστολή της ηπατικής σύνθεση των apoA-I, την κύρια απολιποπρωτεΐνη της HDL. Τα αποτελέσματα αυτών των δύο μελετών όχι μόνο εξηγούν την αντίστροφη σχέση μεταξύ της HDL χοληστερόλης και ομοκυστεΐνης, αλλά παρέχουν επίσης και το μηχανισμό με τον οποίο η ομοκυστεΐνη προάγει την αθηροσκλήρωση.<sup>26-28</sup>

Τα απογοητευτικά αποτελέσματα των μελετών NORVIT και HOPE-2 θέτουν επίσης σε αμφισβήτηση τον αιτιολογικό ρόλο της ομοκυστεΐνης στη ΣΝ αλλά και την ιδέα του να παρέμβουμε στα επίπεδα της.<sup>29,30</sup> Πρόσφατες μετα-αναλύσεις και τυχαίοποιημένες μελέτες χορήγησης φυλλικού οξέος σε ασθενείς με ΣΝ όχι μόνο δεν έδειξαν οποιοδήποτε όφελος στην πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη αλλά επίσης ορισμένα από τα δεδομένα δείχνουν ότι τα συνδυασμένα σκευάσματα φυλλικού οξέος/βιταμίνης B12 μπορεί να προάγουν ταχύτερη εξέλιξη της ΣΝ.<sup>31-37</sup>

Εντούτοις, είναι ακόμα ευρέως αποδεκτό ότι, σε κυτταρικό επίπεδο η ομοκυστεΐνη ασκεί δυσμενή επίδραση στο αγγειακό τοίχωμα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, μειώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα μονοξειδίου του αζώτου (NO), αυξάνοντας το ενδοκυττάριο οξειδωτικό στρες και ενεργοποιώντας πολλαπλούς προαθηρωματικούς μηχανισμούς. Οι επιδημιολογικές μελέτες απέδειξαν ότι η υψηλή ομοκυστεΐνη πλάσματος είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αθηροσκλήρωση<sup>9</sup> καθώς επίσης ότι σχετίζεται με δυσμενέστερη κλινική έκβαση και με την επανάλυση στεφανιαίων συμβάντων.<sup>24</sup> Επιπλέον τα ευρήματα της μελέτης μας δείχνουν ότι η ήπια υπερομοκυστεϊναιμία δεν πρέπει μόνο να θεωρείται έναν πρόσθετος παράγοντας κινδύνου για ΣΝ, αλλά και παράγοντας κινδύνου για πολυαγγειακή ΣΝ. Οι εν λόγω ασθενείς ωστόσο δεν επωφελούνται από μείωση της ομοκυστεΐνης, αλλά θα πρέπει να θεωρούνται υψηλότερου κινδύνου και να αντιμετωπίζονται πιο επιθετικά όσο αφορά τους παράγοντες κινδύνου για ΣΝ.

## Συμπέρασμα

Υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης συσχετίζονται με οξύ EM και πολυαγγειακή ΣΝ σε Κύπριους ασθε-

νεείς ≤50 ετών. Οι πολυμορφισμοί MTHFR C677T και MTHFR A1298C δεν συσχετίζονται με την ύπαρξη και την έκταση της ΣΝ. Χαμηλότερες τιμές HDL συσχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης. Δεν είναι σαφές ότι η ομοκυστεΐνη είναι αιτιολογικός παράγοντας στην αθηροσκλήρυνση και τα τρέχοντα δεδομένα δεν υποστηρίζουν φαρμακολογική μείωση των επιπέδων της με φυλλικό οξύ. Ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης πρέπει να θεωρούνται υψηλότερου κινδύνου για πολυαγγειακή ΣΝ και δυσμενέστερης πρόγνωσης και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται πιο επιθετικά όσο αφορά τους παράγοντες κινδύνου για ΣΝ.

## Βιβλιογραφία

- Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: Plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med.* 1989; 114: 473.
- Van Guelpen B, Hultdin J, Johansson I, et al. Plasma folate and total homocysteine levels are associated with the risk of myocardial infarction, independently of each other and of renal function. *J Intern Med.* 2009; 266: 182-195.
- Christen WG, Ajan UA, Glynn RJ, et al. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern Med.* 2000; 160: 422-434.
- Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: pathophysiology, screening, and treatment. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 1301-1306.
- Sadeghian S, Fallahi F, Salarifar M, et al. Tehran Heart Center. Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in premature coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2006; 6: 38.
- Puri A, Gupta OK, Dwivedi RN, et al. Homocysteine and lipid levels in young patients with coronary artery disease. *J Assoc Physicians India.* 2003; 51: 681-685.
- Nikfardjam M, Graf S, Hornykewycz S, et al. Homocysteine plasma levels in young patients with coronary artery disease. Relation to history of acute myocardial infarction and anatomical extent of disease. *Thromb Res.* 2001; 103 Suppl 1: S35-39.
- Schwartz SM, Siscovick DS, Malinow MR, et al. Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Circulation.* 1997; 96: 412-417.
- Antoniades C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, et al. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J.* 2009; 30: 6-15.
- Speidl WS, Nikfardjam M, Niessner A, et al. Mild hyperhomocysteinemia is associated with a decreased fibrinolytic activity in patients after ST-elevation myocardial infarction. *Thromb Res.* 2007; 119: 331-336. Epub 2006 Apr 17.
- Yeter E, Ozdemir L, Keleş T, et al. Association of elevated plasma homocysteine levels with impaired ST-segment resolution after fibrinolytic therapy in acute ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2008; 19: 163-166.
- D'Angelo A, Coppola A, Madonna P, et al. The role of vitamin B12 in fasting hyperhomocysteinemia and its interaction with the homozygous C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene. A case-control study of patients with early-onset thrombotic events. *Thromb Haemost.* 2000; 83: 563-570.
- Gaustadnes M, Rudiger N, Rasmussen K, et al. Intermediate and severe hyperhomocysteinemia with thrombosis: a study of genetic determinants. *Thromb Haemost.* 2000; 83: 554-558.
- Bazzano LA, He J, Muntner P, et al. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 891-897.
- Kang SS, Wong PWK, Susmano A, et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: An inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet.* 1991; 48: 536.
- Pintó X, Vilaseca MA, Garcia-Giralt N, et al. Homocysteine and the MTHFR 677C → T allele in premature coronary artery disease. Case control and family studies. *Eur J Clin Invest.* 2001; 31: 6-8.
- Verhoeff BJ, Trip MD, Prins MH, et al. The effect of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation on levels of homocysteine, folate, vitamin B12 and on the risk of premature atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1998; 141: 161-166.
- Genest JJ Jr, McNamara JR, Upson B, et al. Prevalence of familial hyperhomocyst(e)inemia in men with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11: 1129-1136.
- Lewis SJ, Ebrahim S, Smith GD. Meta-analysis of MTHFR 677C → T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38611.658947.55 (published 10 October 2005).
- Chua S, Wu CJ, Chang HW, et al. Impact of elevated plasma total homocysteine concentration on coronary atherosclerosis in Chinese patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Int Heart J.* 2005; 46: 181-193.
- Panayiotou A, Nicolaidis A, Griffin M, et al. Serum total homocysteine, folate, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C → T genotype and subclinical atherosclerosis. *Expert Opin Ther Targets.* 2009; 13: 1-11.
- de Jong SC, Stehouwer CD, van den Berg M, et al. Endothelial marker proteins in hyperhomocysteinemia. *Thromb Haemost.* 1997; 78: 1332-1337.
- Al-Obaidi MK, Philippou H, Stubbs P, et al. Relationships between Homocysteine, Factor VIIa, and Thrombin generation in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2000; 101: 372-377.
- Matetzky S, Freimark D, Ben-Ami S, et al. Association of Elevated Homocysteine Levels With a Higher Risk of Recurrent Coronary Events and Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 1933-1937.
- Shojaie M, Naghshvar F, Izadi HR, et al. Homocysteine level in Iranian patients with premature acute myocardial infarction. *Chinese Medical Journal.* 2009; 122: 1952-1954.
- Barter PJ, Rye KA. Homocysteine and cardiovascular disease: is HDL the link? *Circ Res.* 2006; 99: 565-566.
- Liao D, Tan H, Hui R, et al. Hyperhomocysteinemia decreases circulating HDL by inhibiting apoA-I protein synthesis and enhancing HDL-C clearance. *Circ Res.* 2006; 99: 598-606.
- Mikael LG, Genest J Jr, Rozen R. Elevated homocysteine reduces apolipoprotein A-I expression in hyperhomocysteinemic mice and in males with coronary artery disease. *Circ Res.* 2006; 98: 564-571.

29. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, et al; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1578-1588. Epub 2006 Mar 12.
30. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1567-77. Epub 2006 Mar 12. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006; 355: 746.
31. Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al; B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1622-1631.
32. Ebbing M, Bleie Ø, Ueland PM, et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 300: 795-804.
33. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, et al. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 4: CD006612.
34. Løland KH, Bleie O, Blix AJ, et al. Effect of homocysteine-lowering B vitamin treatment on angiographic progression of coronary artery disease: a Western Norway B Vitamin Intervention Trial (WENBIT) substudy. *Am J Cardiol*. 2010; 105: 1577-1584. Epub 2010 Apr 10.
35. Miller ER 3rd, Juraschek S, Pastor-Barriuso R, et al. Meta-analysis of folic acid supplementation trials on risk of cardiovascular disease and risk interaction with baseline homocysteine levels. *Am J Cardiol*. 2010; 106: 517-27.
36. Bazzano LA. Folic acid supplementation and cardiovascular disease: the state of the art. *Am J Med Sci*. 2009; 338: 48-49.
37. Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al; B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration. Effects of lowering homocysteine levels with b vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1622-1631.