

Jelen munka keretében megvizsgáltuk, hogy a korai fellépésű (<55 év) koszorúérbetegségek hátterében milyen arányban szerepelhet a homocisztein magas szintje. Koszorúérbetegségen átesett, vagy coronarographiával igazolt betegek és hozzá nem tartozók és korban illesztett egészségesek retrospektív jellegű vizsgálata történt meg. A szerződésben vállalt 150 egészséges és 150 kontroll helyett mintegy 200-200 eset részletes feldolgozása történt meg. A klinikai kémiai jellegű vizsgálatok (a kutatási tervben szereplő mintegy 140 paramétert mértünk meg) mellett elemeztük a homocisztein szint és a táplálkozási összetevők összefüggését is oly módon, hogy a háromnapos „dietary-recall” interjú alapján az OÉTI által kidolgozott informatikai bázis algoritmusával számítottuk ki a beviteli adatokat. Összefüggést kerestünk az oxidált lipoproteinek, az atherogen dyslipidaemiák, a metabolikus szindróma, a véralvadási paraméterek, a tápláltsági állapot és a vitaminellátottság, valamint a homocisztein szintje között.

A nemzetközi irodalomban a populáció mintegy 20-30 %-ban észlelhető a homocisztein egy adott arbitrális értéknél (>13 $\mu\text{mol/l}$) nagyobb szintje. Az általunk vizsgált teljes népességben a homocisztein magasabb szintje az esetek 24 %-ában fordul elő, ez az arány a korai fellépésű ischaemiás szívbetegségben szenvedőknél 38 %, egészségeseknél 10 %.

A magas homocisztein szint tehát legalább olyan gyakorisággal fordul elő a korai fellépésű esetekben, mint az LDL-C magas szintje, vagy a HDL-C alacsony értéke.

Atherogen lipid-lipoprotein profilok gyakorisága (%) (*=*statisztikailag szignifikáns*)

	Teljes (%) n=489	Egészséges (%) n=241	CHD (%) n=248	p
Alacsony HDL	18	14	22	0,049*
Atherogen dyslipidaemia	54	37	69	0,00001*
FCHL (C, TG és apoB)	21	17	26	<0,001*
Hyper apo B	34	13	46	0,000001*
Hypo apo AI	3,5	3	4	0,105
HC (LDL-C >4,0 mmol/l)	20	19	21	0,083
HTG (TG>2,8 mmol/l)	23	16	32	<0,001*
Lp(a) > 35 mg/dl	29	22	36	0,072
Hyperhomocysteinaemia	24	10	38	>0,001*

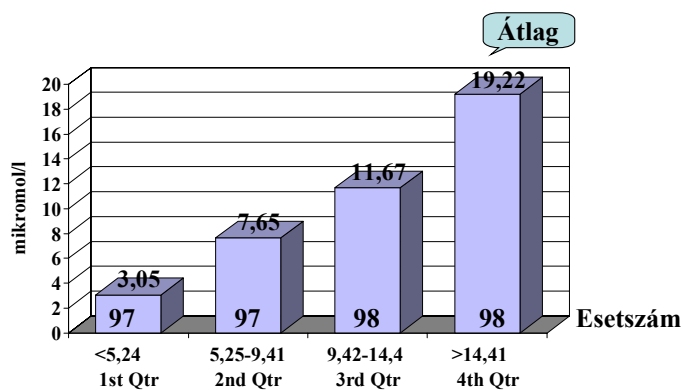
Az atherogén tényezők kóros szintjének specificitása, szenzitivitása, pozitív és negatív prediktív értékei (%-) a vizsgált beteganyagon

	Szenzitivitás (%)	Pozitív prediktivitás (%)	Specificitás (%)	Negatív prediktivitás (%)
Alacsony HDL	19	77	90	38
FCHL (C és TG)	22	65	87	51
FCHL (C, TG, apo B)	23	83	92	40
Hyper apo B	46	87	87	47
Hypo A I	18	65	89	49
FHC (LDL-C > 5,0 mmol/l)	21	82	88	31
FHTG (TG > 2,8 mmol/l)	27	79	87	40
Lp(a) >35 mg/dl	36	58	77	58
Hyperhomocyst einaemia	74	85	75	59
Hyperfibrinogenaemia	43	77	74	40

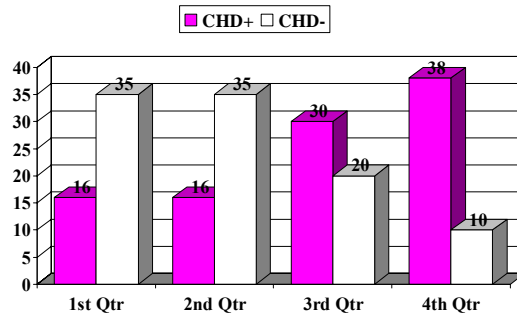
A homocisztein szintek megoszlása a más adatokhoz hasonló ferde eloszlást mutatja, a vizsgáltak mintegy negyede a kórosan magas (>14 mikromol/l) tartományba esik.

Az eredmények egy részét - az ilyenkor általánosan elfogadott módszer szerint - a homocisztein szintek alapján kvartilisekbe rendezett csoportokon mutatjuk be.

A homocisztein kvartilisek



Egészségesek és CHD-ban szenvedők %-os aránya a homocisztein egyes quartilisei között (p=0.001)



Fontosabb összefoglaló megállapítások:

1. A „hagyományos” lipid kockázatok esetében a teljes vizsgált népességben nem találtunk összefüggést a homocisztein szint és az összkoleszterin, az LDL-C szint, a triglicerid és a HDL-C szintek között, ugyanakkor az LDL-C, a TG-szint szignifikánsan magasabb, míg a HDL-C szignifikánsan alacsonyabb értéket mutatott a CHD(+) csoportban a CHD(-)-hoz viszonyítva.
2. Megállapítottuk, hogy a homocisztein magas szintje együtt jár más kockázatjelzők kóros értékeivel, így minél nagyobb a homocisztein szintje, annál nagyobb a vércukorszint, a vérinzulinszintje, az apo-B koncentráció, a has-csípő arány, vagyis a homocisztein szint és a metabolikus szindróma egyes részelemei kölcsönösen fokozzák egymás, kardiovaszkuláris kockázatot növelő hatásait.
3. A metabolikus szindróma egyes részelemeit illetően megállapítható, hogy a centrális elhízás, az atherogen dyslipidaemia és az oxidált lipoproteinek jelenlétét jelző C/apo B arány fontos, meghatározó erejű elem a korai fellépésű esetek pathomechanizmusában, e három egyszerű vizsgálat pozitív és negatív előrejelzést tesz lehetővé.

A metabolikus szindróma és részeleinek gyakorisága
 (*=szignifikáns, Fisher's 2-tail exact test)

	Teljes (%) n=489	Egészséges (%) n=241	CHD (%) n=248	p
IGT vagy IFG	30	18	42	0,0001*
Hyperinsulinaemia	22	16	27	0,0466*
Centrális elhízás	84	70	92	0,00001*
Hypertensio	30	27	31	0,617
Atherogenic dyslipidaemia	54	37	69	0,00002*
C/apo B (oxidált LDL)	39	27	56	>0,00001*
Metabolic Sy. (WHO)	24	11	35	0,0001*

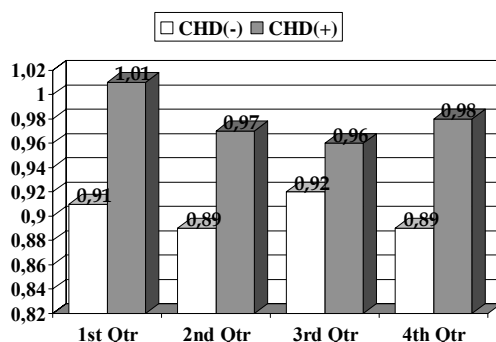
2

A metabolikus szindróma egyes részeleinek specificitása, szenzitivitása, pozitív és negatív prediktív értékei (%) a vizsgált beteganyagban

	Specificitás (%)	Szenzitivitás (%)	Pozitív prediktivitás (%)	Negatív prediktivitás (%)
Kóros cukor- anvágcsere	84	36	79	45
Hyperinsulinaemia HI	79	63	85	52
Android elhízás	30	92	70	68
Hypertensio	81	59	85	52
Atherogén dyslipidaemia	66	69	78	54
Metabolikus sy. (WHO)	92	31	85	45
MS(WHO) + HI	96	20	89	41
Oxidált lipoprotein	93	56	93	54
MS + Oxlip.	98	19	94	43
MS/HI+Oxlip.	82	72	88	61

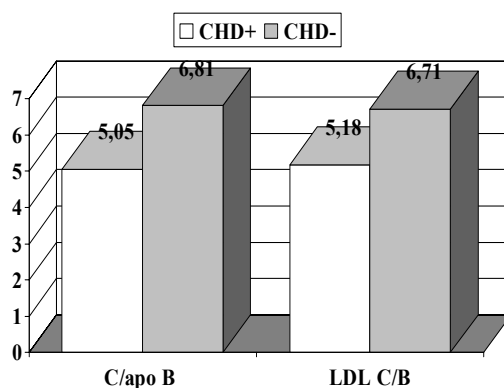
4. Eredeti megállapításunk, hogy a plazma koleszterin/apo B aránya jól jelzi az oxidált, „small-dense” LDL kórosan nagy mennyiségét. Igazoltuk, hogy a C/apo B arány jó egyezést mutat az ultracentrifugával izolált LDL-C/LDL apoB aránnyal, a két eljárás ROC görbéje jó egyezést mutat..

A has-csípő arány a homocisztein quartilisek függvényében

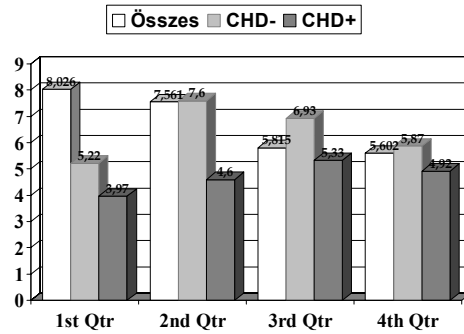


Az oxidált lipoproteinek („small-dense” LDL) mennyiségét jelző C/ipo B hányados értéke (minél kisebb ezen érték, annál nagyobb az atherogen „small-dense” LDL mennyisége) egyre csökken a homocisztein növekvő értékeivel, és ez igaz a teljes és a CHD(-) csoportban. A CHD(+) és CHD(-) csoportok között azonban szignifikáns a különbség. Ez alátámasztja azt a feltevést, hogy a homocisztein önmaga is képes oxidálni az LDL-t, így növelve a magas atherogen hatású, módosult LDL mennyiségét.

C/ipo B és LDL C/ipo B hányados koszorúérbetegekben és egészségesekben



A C/apoB arány (small-dense LDL) a homocisztein quartilisek függvényében
($p=0.0001$)

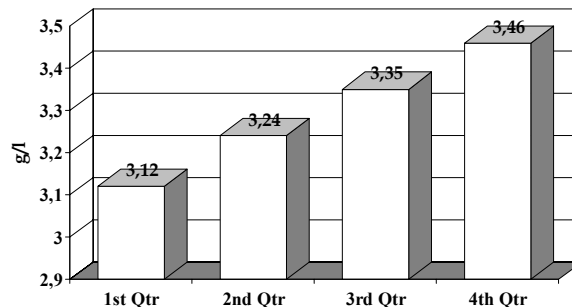


5. A táplálkozási paraméterek közül a homocisztein szintje pozitív összefüggést mutat az energia-, fehérje-, zsír- és szénhidrátbevitellel. A homocisztein szintet növeli a nagyobb állati fehérje, zsír és nagyobb hozzáadott cukor-bevitel. Nem találtunk összefüggést a folsav és a B₆-vitamin bevitel között, amire az lehet a magyarázat, hogy vizsgált népesség folsav bevitelére igen alacsony, csak mintegy harmada a nemzetközi és magyar táplálkozási ajánlásokban megfogalmazott értékeknek.

6. A véralvadási paraméterek

A HCy hatásmechanizmusában fontos szerepet játszhat a véralvadási rendszer prothrombotikus elemeinek túlsúlya az antithrombotikus tényezőkkel szemben. Ezt támasztja alá a fibrinogén egyenes arányú növekedése a homocisztein szintek függvényében, mind a teljes vizsgált populációban, mind a CHD(+) csoportban.

A fibrinogén mennyisége a homocisztein quartilisek függvényében



7. Nincs szignifikáns összefüggés a négy legfontosabb pszichoszomatikus tényező: a Beck-féle depressziós skála, a Cook-Medley ellenségkép skála, az életesemény skála, a vitális kimerülés skála értékei és a homocisztein szint között, jóllehet a depresszió és a vitális kimerültség estében a tendencia megfigyelhető, azaz minél nagyobb a „lelki terhelés”, annál magasabb a homocisztein szint.

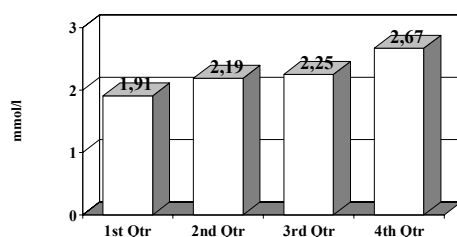
8. Az ischaemiás szívbetegség megelőzését célzó ajánlások egyértelműen a nagy kockázati tényezővel rendelkezők csoportjába sorolják a metabolikus szindrómában szenvedőket. A korábban a gyakorlat számára ajánlott Egészségügyi Világszervezet ajánlása, valamint a klinikai gyakorlat számára használatos NCEP kritériumrendszer mellett megjelent az International Diabetes Federation ajánlása is, mely a kockázat középpontjába az abdominális elhízást helyezi. Ennek alapján megállapítható, hogy a három kritériumrendszer közül a WHO a legkisebb (mintegy 25 %-os), az IDF a legnagyobb (mintegy 45 +-os), míg az NCEP a kettő között mintegy 30 %-os gyakoriságot mutat a magyar 55 év alatti népességben.

**A különböző kritériumok alapján diagnosztizált
metabolikus szindróma %-os gyakorisága
a vizsgált beteganyagban (*=statisztikailag szignifikáns)**

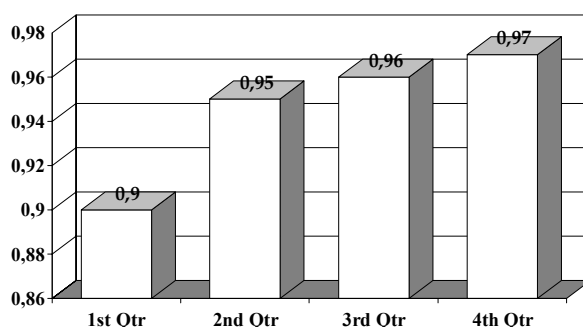
	Összesen (%) n=480	Egészséges (%) n=218	CHD (%) n=262	p
ATP III	36	19	49	<0,0001*
IDF	45	27	59	<0,0001*
WHO (HI)	33	19	44	<0,0001*
WHO (HI)+ C/apo B	56	33	73	<0,0001*
WHO (HOMA)	28	11	42	<0,0001*
WHO(HOMA)+ C/apo B	57	31	76	<0,0001*
Deadly 4	9	3	13	<0,0001*
MDT	11	5	16	<0,0001*
Atherogén triád	11	7	15	<0,0001*
Atherogén quintet	9	5	13	<0,0001*

9. Kutatásaink fontos eredménye, hogy közvetlen összefüggést találtunk a metabolikus szindróma és a lelki terhelés paramétereit között oly módon, hogy a pszichoszociális stresszt jelző értékek felső 90 %-os percentilisében levő egyének több mint kétharmada egyben metabolikus szindrómában is szenved, és ez elsősorban a hasi elhízás mellett az atherogén dyslipidaemia elemeiben jelenik meg. A metabolikus szindróma tehát a rá jellemző biokémiai eltéréseket mutatja krónikus idegrendszeri stressz esetén, ami az utóbbiak közvetlen pathogenetikai szerepére mutat.

A triglicerid szint a Beck-skála quartiliseinek függvényében ($p < 0,05$)



A haskőrfogat a vitális kimerülés-skála quartiliseinek függvényében



10. A homociszteinnel kapcsolatos in vitro vizsgálatok

Kollaborációban végzett kutatásainkban a hyperhomocysteinémiában létrejövő érbetegségek kialakulását és az érek elváltozásaiért felelős mechanizmusokat vizsgáltuk. A hyperhomocysteinemia együttesen hathat az érfalra (az endotheliumra és a simaizomzatra), az alvadási rendszerre és a thrombocyták működésére. Hyperhomocysteinémiában az endothel közvetlenül ki van téve a plazmában keringő magas homocystein szintnek, ezért kézenfekvő, hogy ezen anyagok először az endothel működését befolyásolják. A vaszkuláris endothel egy összetett szerv, és az anyag transzporton kívüli funkciója, hogy vazóaktív anyagokat termel, melynek révén szabályozza a vérkeringési ellenállást, s ezért a szövetek vérellátását.

Ennek ismeretében megállapítottuk, hogy;

- hyperhomocysteinémiában az endotheliális nitrogénoxid szintézise illetve felszabadulása sérül,

- hyperhomocysteinemiában a fokozottan aktiválódó trombocitákból a simaizom működésére ható anyagok szabadulnak fel.

Mikroereken végzett kísérletekben metionin itatással hyperhomocysteinemiássá tett patkányok izolált arterioláiban csökkent mértékű acetylcholin- és hisztamin-indukálta nitrogén-oxid felszabadulást és fokozott bradykinin-indukálta thromboxán A₂ (TxA₂) felszabadulást találtunk. Az előzetes vizsgálati eredményekből a jegyzékben felsorolt közlemények és előadások születtek, a dolog természetéből következően – mint ahogy a munkaterv is tartalmazza – a végleges következtetések levonására és a záró közlemények összeállítására csak a teljes kutatási időszak alatt összegyűjtött esetek analízise után kerülhet sor, ami az endothel funkcionális károsodását jelzi.

Az előzetes vizsgálati eredményekből a jegyzékben felsorolt közlemények és előadások születtek, a dolog természetéből következően – mint ahogy a munkaterv is tartalmazza – a végleges következtetések levonására és a záró közlemények összeállítására csak a teljes kutatási időszak alatt összegyűjtött esetek analízise után kerülhet sor, összefoglaló magyar és angol nyelvű közleményeink előkészítés alatt állnak.