

# Ocena stężeń homocysteiny, lipoproteiny (a) i oksydowanych LDL u pacjentów przed badaniem koronarograficznym

## Evaluation of serum homocysteine, lipoprotein (a) and oxidized LDL levels in patients before coronarography

Małgorzata Sadkowska<sup>1</sup>, Jacek Kubica<sup>2</sup>, Marek Radomski<sup>2</sup>, Grażyna Dymek<sup>1</sup> i Grażyna Odrowąż-Sypniewska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Bydgoszczy

### Abstract

**Background:** *The objective of this study was to analyze baseline serum levels of selected risk factors for atherosclerosis in relation to number of coronary arteries with stenosis.*

**Material and methods:** *One hundred-fourty-two patients, mean age 55 years referred for coronarography on the basis of clinical features according to Canadian Cardiac Society participated in the study. Patients were divided into four groups: without (29 cases) and with one (46), two (43) and three-vessel disease (24 cases). Coronarography was performed with Toshiba equipment. Control group of 28 healthy subjects was included into the study. Serum samples were analyzed for homocysteine (Abbott Laboratories), lipoprotein (a) and lipid profile (Roche Diagnostics) and oxidized LDL (Mercordia Ab).*

**Results:** *Concentrations of lipoprotein (a) and homocysteine were significantly higher in all patients with diseased vessels compared to cases without arterial stenosis (mean Lp (a) 36.0–49.9 vs. 19.3 mg/dl; mean homocysteine 14.3–15.5 vs. 12.1  $\mu$ mol/l, respectively). On the other hand oxidized LDL were significantly increased only in patients with three vessel disease (mean 10.9 vs. 8.8 mU/l). Elevated lipoprotein (a) values (> 30 mg/dl) and mildly elevated homocysteine concentrations over 15  $\mu$ mol/l were more frequent in patients with diseased vessels compared to patients without coronary stenoses (37.2–58% vs. 24.1 and 25.5–41.7% vs. 17.2%, respectively).*

**Conclusions:** *Our findings suggest that routine determination of homocysteine in all patients with coronary artery disease and lipoprotein (a) levels, only in cases with positive family history of cardiovascular disease, represent significant diagnostic and clinical usefulness.* (Folia Cardiol. 2004; 11: 111–119)

**lipoprotein (a), homocysteine, oxidized LDL, coronary artery disease, coronarography**

Adres do korespondencji: Mgr farm. Małgorzata Sadkowska  
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej  
ul. C. Skłodowskiej 9, 85–094 Bydgoszcz  
tel. (0 52) 585 44 90, e-mail: kizdiagn@amb.bydgoszcz.pl  
Nadesłano: 30.11.2003 r. Przyjęto do druku: 8.01.2004 r.

Praca wykonana w ramach grantu BW 43/2002 po wyrażeniu zgody Komisji Bioetycznej KB/93/2002.

## Wstęp

Mimo wielkich postępów, zarówno w leczeniu jak i diagnostyce, choroba niedokrwienna serca (CAD, *coronary artery disease*) nadal stanowi poważny problem społeczny i medyczny. U jej podstaw leży wieloczynnikowy proces, w którym dochodzi do odkładania się w ścianach naczyń złogów tłuszczowych, aminoglikanów oraz soli wapnia, a także proliferacji komórek mięśni gładkich i tkanki łącznej, co w efekcie powoduje powstanie blaszki miażdżycowej. Poznano już wiele czynników ryzyka wystąpienia CAD. Najlepiej opisano wskaźniki przemiany lipidowej, do których zalicza się stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, frakcji HDL, triglicerydów, których oznaczenie wykorzystywane jest jako badania przesiewowe. W ostatnich latach coraz większą rolę w powstawaniu CAD przypisuje się homocysteinie. Jest to siarkowy aminokwas, powstający przejściowo w wyniku przemian metabolicznych metionina-cystationina-cysteina [1–3]. Hiperhomocysteinemia może być wynikiem zaburzeń genetycznych, takich jak niedobór  $\beta$ -syntazy cystationowej, katalizującej przy udziale witaminy B6 syntezę cystationiny z homocysteiny i seryny, niedobór reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR), enzymu, który remetyluje homocysteinę w metioninę przy udziale kwasu foliowego, czy też mutacji genu MTHFR [2–6]. Podwyższone stężenia homocysteiny występują również w przypadku niedoborów kwasu foliowego, witaminy B12 i B6, czyli związków biorących udział w jej metabolizmie.

Lipoproteina (a) [Lp (a)] uważana jest za czynnik łączący metabolizm lipidów z układem krzepnięcia. Jej budowa jest bardzo podobna do budowy plazminogenu [7]. Cząstka Lp (a) składa się z dwóch głównych komponentów, a mianowicie ze specyficznego białka zwanego apolipoproteiną (a) oraz cząstki lipoproteiny o niskiej gęstości LDL [8, 9]. Liczne badania dowodzą, iż jest ona niezależnym, genetycznie uwarunkowanym czynnikiem ryzyka wystąpienia CAD, szczególnie w przypadku występowania niskocząsteczkowych izoform apo (a), takich jak F, B, S1 [10–12], lub izoform o średniej masie cząsteczkowej, np. S2 [13].

Istnieje wiele hipotez, które za jedną z przyczyn wystąpienia miażdżycy przyjmują oksydacyjną modyfikację LDL [14–17] — dochodzi do niej na skutek zaburzeń równowagi między procesami tworzenia wolnych rodników i układami antyoksydacyjnymi. Skutkiem tych zaburzeń jest modyfikacja frakcji LDL od tzw. MM-LDL, czyli minimalnie zmodyfikowanych LDL, poprzez MOX-LDL, czyli

łagodnie utlenionych LDL, aż do OXY-LDL, które rozpoznawane są przez receptor zmiatający na makrofagach, co powoduje wewnątrzkomórkowe gromadzenie estrów cholesterolu w tych komórkach i przekształcanie ich w komórki piankowe [18].

Celem pracy była ocena stężeń homocysteiny, lipoproteiny (a) oraz oksydowanych LDL u pacjentów z CAD i osób zdrowych.

Porównano również stężenia homocysteiny, lipoproteiny (a) i oksydowanych LDL u osób z CAD w wywiadzie, u których w wyniku badania koronarograficznego stwierdzono zmiany miażdżycowe w tętnicach, i u osób, u których mimo objawów CAD nie stwierdzono zmian w tętnicach.

Następnie oceniono związek stężeń homocysteiny, lipoproteiny (a) oraz oksydowanych LDL z nasileniem zmian miażdżycowych, mierzonym liczbą zwężonych tętnic wieńcowych.

## Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 142 mężczyzn, poddających się w trybie planowym badaniom koronarograficznym w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych w Bydgoszczy. U wszystkich podstawą do wykonania badania koronarograficznego były objawy choroby niedokrwiennej serca, określone według klasyfikacji Kanadyjskiego Towarzystwa Chorób Serca i Naczyń (CCS, *Canadian Cardiovascular Society*) jako klasy I–III. Pacjenci wypełniali pod kierunkiem lekarza ankietę, dotyczącą nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, obciążeń rodzinnych, przebytego zawału serca, palenia tytoniu, picia alkoholu, aktywności fizycznej, nawyków żywieniowych, obecności chorób niezwiązanych z CAD (tab. 1). Część badanych zażywała leki obniżające stężenie cholesterolu (95 osób), co uwzględniono w analizie OXY-LDL. Średnia wieku badanej grupy wynosiła 55 lat (26–75 lat), wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) — 27 kg/m<sup>2</sup> (18–34 kg/m<sup>2</sup>) (tab. 1).

Grupę kontrolną stanowiło 28 mężczyzn, nie wykazujących objawów CAD, bez nadciśnienia, cu-

**Tabela 1.** Charakterystyka grupy badanej

**Table 1.** Patients characteristics

	Tak (n)	Nie (n)
Nadciśnienie tętnicze	80	62
Zawał serca	81	61
Obciążenia rodzinne	85	57
Cukrzyca	38	104
Palenie tytoniu	46	96

**Tabela 2.** Wyniki porównania stężeń lipoproteiny (a) [Lp (a)], homocysteiny oraz oksydowanych LDL między grupą z chorobą niedokrwienną serca (CAD) i grupą kontrolną**Tabela 2.** Lipoprotein (a) [Lp (a)], homocysteine and oxidized LDL in control group and patient with coronary artery disease (CAD)

Grupy	Lp (a) [mg/dl]	Homocysteina [μmol/l]	OXY-LDL [mU/l]
Badana (z objawami CAD)	n = 142 (36,97 ± 35,48)	n = 142 (14,1 ± 3,9)	n = 41 (9,98 ± 1,98)
Kontrolna	n = 28 (17,6 ± 8,8)	n = 28 (10,3 ± 2,0)	n = 24 (6,26 ± 1,31)
p	< 0,006	< 0,0001	< 00001

krzycy i obciążeń rodzinnych. Trzy osoby deklarowały palenie tytoniu (do 5 papierosów dziennie). Średnia wieku grupy kontrolnej wynosiła 52 lata, BMI — 25 kg/m<sup>2</sup> (21–29 kg/m<sup>2</sup>).

Do badania pobierano w standardowych warunkach (na czczo) 5 ml krwi z żyły łokciowej w celu uzyskania surowicy. Koronarografię wykonywano w Katedrze i Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych w Bydgoszczy za pomocą aparatu firmy Toshiba CAS 10, z systemem archiwizacji danych DFP-60A.

Na podstawie wyników badania koronarograficznego wyodrębniono 4 podgrupy pacjentów:

- grupa A — bez zmian w tętnicach — 29 osób;
- grupa B — zmiany w jednej tętnicy (choroba 1-naczyniowa) — 46 osób;
- grupa C — zmiany w dwóch tętnicach (choroba 2-naczyniowa) — 43 osoby;
- grupa D — zmiany w trzech tętnicach (choroba 3-naczyniowa) — 24 osoby.

Lipoproteinę (a) oznaczano metodą immunoturbidymetryczną, korzystając z zestawu firmy Roche, na analizatorze Hitachi 912. Homocysteinę oznaczano metodą FPIA, immunoenzymatyczną opartą na pomiarze stopnia depolaryzacji światła, za pomocą zestawu firmy Abbott, na analizatorze IMX. Oksydowane LDL oznaczano metodą immunoenzymatyczną na mikropłytkach, używając zestawu firmy Mercordia z odczytem na aparacie Multiscan Ascent (Labsystem). Jednocześnie u wszystkich pacjentów wykonano podstawowy profil lipidowy, tzn. oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji HDL oraz na podstawie reguły Friedewalda wyliczono wartość stężenia cholesterolu frakcji LDL. Do czasu badania surowicę przechowywano w postaci zamrożonej, w temperaturze -75°C. Badania — oprócz profilu lipidowego — wykonywano w serii jednoczesnej.

Na powyższe badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej w Bydgoszczy. W analizie statystycznej do porównania średnich stężeń dla zmiennych niepowiązanych stosowano test *t*-Studenta. Hipotezę o jednorodności wariancji sprawdzano za pomocą testu Levena. Następnie przeprowadzano analizę wariancji. Jeśli analiza wariancji wykazała istotne różnice między średnimi, stosowano test NIR najmniejszych istotnych różnic. Przy porównywaniu częstości występowania stężeń w podgrupach według rozpoznania stosowano test dla dwóch frakcji oraz test  $\chi^2$ . Za istotną przyjęto wartość  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Między grupą badaną i kontrolną stwierdzono istotne różnice między stężeniami Lp (a) ( $p < 0,006$ ), homocysteiny ( $p < 0,0001$ ) oraz OXY-LDL ( $p < 0,00001$ ) (tab. 2).

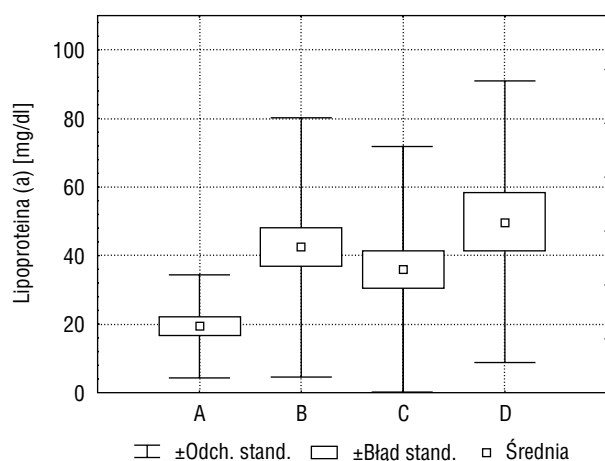
Przeprowadzono również analizę stężeń OXY-LDL oraz parametrów lipidowych w grupie osób przyjmujących preparaty obniżające stężenie cholesterolu (statyny) i w grupie niestosującej leków. Zaobserwowano istotnie niższe wartości parametrów lipidowych, z wyjątkiem cholesterolu frakcji HDL, w grupie pacjentów stosujących leki. Wyniki przedstawiono w tabeli 3.

Porównywano również stężenia Lp (a) w podgrupach wyodrębnionych na podstawie badania koronarograficznego, czyli u chorych bez zmian w naczyniach (grupa A), z chorobą 1 naczynia (grupa B) bądź 2 (grupa C) i 3 naczyń (grupa D), co przedstawiono na rycinie 1. Rozkład stężeń Lp (a) w poszczególnych podgrupach poddano analizie statystycznej. Wyniki przedstawiono w tabeli 4.

W teście Levena wykluczono hipotezę o jednorodności wariancji we wszystkich podgrupach, natomiast w analizie wariancji grup B, C, D nie wykazano istotności różnic między tymi grupami.

**Tabela 3.** Analiza stężeń składników lipidowych w grupie pacjentów przyjmujących statyny i wśród osób niestosujących tych leków**Table 3.** Analysis of lipid profile in patients without and on statin therapy

	<b>Cholesterol całkowity [mg/dl]</b>	<b>Triglicerydy [mg/dl]</b>	<b>HDL [mg/dl]</b>	<b>LDL [mg/dl]</b>	<b>OXY-LDL [mU/l]</b>
Leki	n = 95 (175,50 ± 25,89)	n = 95 (135,0 ± 88,4)	n = 95 (43,87 ± 10,99)	n = 95 (110,86 ± 22,91)	n = 26 (6,86 ± 1,92)
Bez leków	n = 47 (238,6 ± 27,85)	n = 47 (206,68 ± 143,61)	n = 47 (41,63 ± 9,18)	n = 47 (164,80 ± 37,87)	n = 41 (9,98 ± 1,98)
p	< 0,0001	< 0,0003	NS	< 0,0001	< 0,0001

**Rycina 1.** Porównanie stężeń lipoproteiny (a) w grupach A, B, C i D**Figure 1.** Comparison of lipoprotein (a) concentration in patients groups (A, B, C, D)

Analizie poddano również stężenia homocysteiny w podgrupach osób wyodrębnionych na podstawie badania koronarograficznego (ryc. 2, tab. 5).

Podobnie jak w wypadku Lp (a) w teście Levena wykluczono jednorodność wariancji w podgrupach bez zmian w naczyniach oraz z chorobą

1-, 2- i 3- naczyniową. Analiza wariancji w podgrupach B, C, D nie wykazała istotności różnic między tymi grupami, co oznacza, że istnieje istotna różnica w wartościach stężeń między grupą pacjentów ze zmianami w naczyniach wieńcowych a grupą pacjentów, u których nie wykryto zmian w naczyniach wieńcowych.

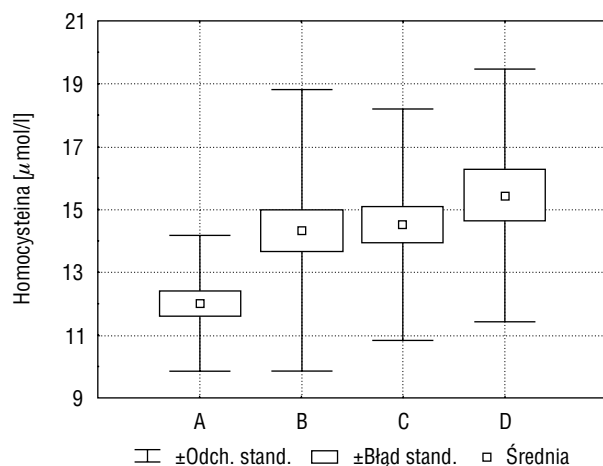
Porównano także stężenia oksydowanych LDL w podgrupach wyodrębnionych na podstawie badania koronarograficznego (ryc. 3). Na tej podstawie zasugerowano, że tak jak w wypadku lipoproteiny (a) oraz homocysteiny istnieją różnice między stężeniami w grupie bez zmian w naczyniach oraz w grupie z chorobą naczyń.

Analiza statystyczna wykazała jednorodność wariancji w podgrupach B, C i D. Jednak porównując średnie wartości w grupie osób bez zmian w naczyniach z wartościami u pacjentów, u których takie zmiany stwierdzono tylko w przypadku choroby 3 naczyń zanotowano istotne różnice w ich średnich (tab. 6).

Oceniono także częstość występowania przypadków Lp (a) > 30 mg/dl w grupie bez zmian w naczyniach. Sprawdzano hipotezę, że częstość przypadków Lp (a) powyżej normy jest mniejsza u tych pacjentów niż w pozostałych grupach (krytyczny obszar lewostronny, wartość krytyczna -1,65) (tab. 7).

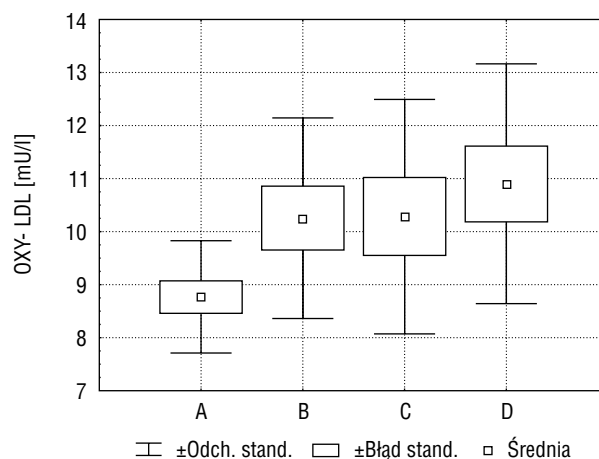
**Tabela 4.** Porównanie stężeń lipoproteiny (a) [Lp (a)] w grupie badanej w zależności od rozpoznania koronarograficznego**Table 4.** Comparison of lipoprotein (a) [Lp (a)] concentration in patients groups in relation to degree of arterial stenosis

<b>Lp (a) [mg/dl]</b>	<b>Rozpoznanie</b>	<b>n</b>	<b>Średnia</b>	<b>Odch. stand.</b>	<b>p</b>
A	Bez zmian	29	19,3	15,0	
B	Choroba 1 naczynia	46	41,8	37,6	0,007
C	Choroba 2 naczyń	43	36,0	35,8	0,04
D	Choroba 3 naczyń	24	49,9	41,1	0,002



**Rycina 2.** Porównanie stężeń homocysteiny w grupach A, B, C i D w zależności od stopnia nasilenia zmian w tętnicach wieńcowych na podstawie rozpoznania koronarograficznego

**Figure 2.** Homocysteine concentration in relation to degree of arterial stenosis on the basis of coronarographic examination



**Rycina 3.** Porównanie stężeń oksydowanych LDL w grupach A, B, C i D w zależności od stopnia nasilenia zmian w tętnicach na podstawie rozpoznania koronarograficznego

**Figure 3.** Oxy LDL concentration in relation to degree of arterial stenosis on the basis of coronarographic examination

**Tabela 5.** Porównanie stężeń homocysteiny w grupie badanej w zależności od rozpoznania koronarograficznego

**Table 5.** Comparison of homocysteine concentration in patients group in relation to degree of arterial stenosis

Homocysteina [µmol/l]	Rozpoznanie	n	Średnia	Odch. stand.	p
A	Bez zmian	29	12,06	2,16	
B	Choroba 1 naczynia	46	14,34	4,44	0,01
C	Choroba 2 naczyń	43	14,56	3,68	0,006
D	Choroba 3 naczyń	24	15,50	4,02	0,001

**Tabela 6.** Porównanie stężeń oksydowanych LDL w grupie badanej w zależności od rozpoznania koronarograficznego

**Table 6.** Comparison of oxy LDL concentration in patients groups in relation to degree of arterial stenosis

OXY-LDL [mU/l]	Rozpoznanie	n	Średnia	Odch. stand.	p
A	Bez zmian	12	8,77	1,05	
B	Choroba 1 naczynia	10	10,25	1,88	NS
C	Choroba 2 naczyń	9	10,28	2,21	NS
D	Choroba 3 naczyń	10	10,90	2,26	0,01

Stwierdzono istotną różnicę, porównując częstości występowania stężeń Lp (a) > 30 mg/dl między grupą osób bez zmian w naczyniach oraz pacjenta-

mi z chorobą 1-, 2- oraz 3-naczyniową. W przypadku choroby 2 naczyń nie wykryto istotnej różnicy, jednak na podstawie statystyki u przypuszcza się,

**Tabela 7.** Porównanie częstości występowania lipoproteiny (a) powyżej normy (> 30 mg/dl) w poszczególnych grupach w zależności od rozpoznania koronarograficznego**Table 7.** Frequency of elevated lipoprotein (a) concentration (> 30 mg/dl) in patients group

Częstość występowania lipoproteiny (a) > 30 mg/dl w zależności od rozpoznania	Rozpoznanie	Statystyka u	p
Bez zmian w tętnicach — (24,1%)	Choroba 1 naczynia — 47,8%	-2,11	< 0,02
	Choroba 2 naczyń — 37,2%	-1,18	0,12 (NS)
	Choroba 3 naczyń — 58,3%	-2,57	< 0,006

iż przy większych liczebnie grupach można ustalić różnice między grupą bez zmian a grupą z chorobą 2 naczyń.

Biorąc pod uwagę górną granicę zakresu referencyjnego stężenia homocysteiny według firmy Abbott, oceniono częstość występowania stężeń homocysteiny powyżej 12,42  $\mu\text{mol/l}$  u pacjentów bez zmian w naczyniach oraz u tych, u których stwierdzono chorobę 1-, 2- lub 3-naczyniową. W grupie bez zmian podwyższone stężenia homocysteiny zaobserwowano u 27,6% badanych. U pacjentów z chorobą 1 naczynia oraz 2 i 3 naczyń stwierdzono następujące częstości występowania podwyższonych stężeń homocysteiny: 61%, 67% i 75%, co stanowiło istotną różnicę w porównaniu z grupą bez zmian w naczyniach ( $p = 0,005$ ,  $p = 0,0009$  i  $p = 0,006$ ). W niniejszym badaniu, przy zaostrzonych kryteriach, oceniono częstość występowania stężeń homocysteiny powyżej 15  $\mu\text{mol/l}$  w grupie bez zmian oraz w pozostałych podgrupach. Istotną różnicę stwierdzono, porównując podgrupy bez zmian w naczyniach z grupą, u której stwierdzono chorobę 3 naczyń. W pozostałych dwóch przypadkach odsetek występowania podwyższonych stężeń homocysteiny był wyraźnie większy niż w grupie osób bez zmian w naczyniach, ale w analizie statystycznej nie wykazano istotnych różnic (krytyczny obszar lewostronny, wartość krytyczna -1,65) (tab. 8).

Ponieważ niektóre doniesienia informują o wpływie homocysteiny na wzrost stężenia oksydowanych LDL, sprawdzono także współczynnik korelacji między tymi parametrami [19]. Współczynnik korelacji Pearsona  $r = 0,17$  ( $p < 0,05$ ) wskazał na słabą dodatnią zależność między homocysteiną a OXY-LDL.

Stwierdzono natomiast silną korelację dodatnią między OXY-LDL i LDL ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,05$ ). Wykazano również istotną różnicę między wartościami Lp (a) u pacjentów z obciążeniem rodzinnym w wywiadzie a wartościami Lp (a) u pacjentów bez obciążeń (44,95 mg/dl vs. 25,39 mg/dl;  $p < 0,001$ ).

## Dyskusja

W ostatnich latach coraz bardziej zwraca się uwagę na tzw. nielipidowe czynniki ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. Podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, oksydowanych LDL oraz triglicerydów można już skutecznie korygować, co potwierdzono, porównując grupy osób stosujących statyny oraz nieprzyjmujących leków. Jak wynika z przeprowadzonych badań, różnice w stężeniach są istotne — u pacjentów stosujących leki zanotowano o około 25% niższe stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz o około 30% mniejsze stężenia

**Tabela 8.** Porównanie częstości występowania homocysteiny powyżej > 15  $\mu\text{mol/l}$  w poszczególnych grupach w zależności od rozpoznania koronarograficznego**Table 8.** Frequency of elevated homocysteine concentration > 15  $\mu\text{mol/l}$  in patients group

Częstość występowania homocysteiny > 15 $\mu\text{mol/l}$ w zależności od rozpoznania	Rozpoznanie	Statystyka u	p
Bez zmian w tętnicach — 17,2%	Choroba 1 naczynia — 25,5%	-0,86	0,19 (NS)
	Choroba 2 naczyń — 30,2%	-1,28	0,10 (NS)
	Choroba 3 naczyń — 41,7%	-1,98	< 0,03

cholesterolu frakcji LDL i oksydowanych LDL, czyli frakcji uważanych za najbardziej miażdżycorodne.

Dużą rolę w patogenezie miażdżycy przypisuje się również homocysteinie, którą niektórzy autorzy prac nazywają „cholesterolem XXI wieku” [19].

Jak wynika z przeprowadzonych badań, stężenia homocysteiny są istotnie wyższe u osób ze stwierdzoną CAD niż u osób zdrowych.

W pracach doświadczalnych, w których podstawą określenia zmian miażdżycowych jest badanie koronarograficzne, zazwyczaj odrzuca się grupę bez zmian w naczyniach wieńcowych. Właśnie porównanie takich pacjentów z grupą, u której stwierdzono zmiany chorobowe w tętnicach, doprowadza do interesujących wniosków. Na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić, iż istotnie niższe stężenie homocysteiny (potwierdzone analizą statystyczną) występuje w grupie pacjentów bez zmian w naczyniach niż w pozostałych grupach, co może wskazywać na jej udział w procesie powstawania zmian miażdżycowych. Potwierdzeniem tego jest również ocena częstości stężeń homocysteiny powyżej przyjętej normy u osób, u których w badaniu koronarograficznym stwierdzono chorobę naczyń, oraz u pacjentów, u których nie wykryto zmian. Analiza, przy zaostrzonym kryterium, częstości występowania stężeń homocysteiny powyżej 15  $\mu\text{mol/l}$  w grupach ze zmienionymi chorobowo naczyniami w porównaniu z osobami bez zmian w naczyniach także wykazała taką zależność dla grupy z chorobą 3-naczyniową. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic średnich stężeń homocysteiny między grupami z rozpoznaniem choroby 1 naczynia oraz 2 i 3 naczyń. Oznaczanie homocysteiny powinno być badaniem rutynowym, ponieważ jej podwyższone stężenie — w większości przypadków spowodowane niedoborami kwasu foliowego, witaminy B12 lub B6 — można skutecznie obniżyć poprzez suplementację tymi preparatami, co z kolei może zmniejszyć ryzyko wystąpienia CAD, szczególnie przy obecności innych czynników ryzyka.

Jak wynika z wielu doniesień, Lp (a) ma również swój niekwestionowany udział w powstawaniu choroby niedokrwiennej serca. Ponieważ jej stężenie uwarunkowane jest genetycznie, nie może ono podlegać specjalnym modyfikacjom. W wyniku prze-

prowadzonych analiz stwierdzono istotne statystycznie różnice między stężeniem Lp (a) w grupie badanej i kontrolnej. Wykazano również, że stężenia Lp (a) w grupie badanej bez zmian w tętnicach są istotnie niższe niż u osób z chorobowymi zmianami naczyń wieńcowych. Oceniono także częstość występowania podwyższonych stężeń Lp (a) ( $> 30 \text{ mg/dl}$ ) w poszczególnych podgrupach, z założeniem, że w grupie bez zmian w naczyniach będzie ona istotnie niższa niż w pozostałych. W wyniku tej analizy rzeczywiście stwierdzono taką zależność, ale tylko w stosunku do grupy z chorobą 1- i 3-naczyniową. Być może w przypadku liczniejszej grupy znalazłoby się taką korelację także dla osób z chorobą 2 naczyń. Nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic w średnich stężeniach Lp (a) między grupami osób z chorobą 1 naczynia oraz 2 i 3 naczyń.

Ocena wartości oksydowanych LDL wykazała istotną różnicę w ich stężeniach między grupą badaną i kontrolną. Nie stwierdzono natomiast znaczących różnic między stężeniami OXY-LDL u pacjentów z chorobą 1-, 2- i 3-naczyniową. Tylko porównanie pacjentów bez zmian w naczyniach z podgrupą osób, u których stwierdzono chorobę 3 naczyń, wykazało istotne różnice w średnich wartościach OXY-LDL.

## Wnioski

Analizując uzyskane wyniki, można stwierdzić, że istnieją rzeczywiste wskazania do oznaczania homocysteiny u pacjentów z objawami CAD w trybie rutynowym. Ponieważ można modyfikować stężenie homocysteiny, jej oznaczanie pozwoliłoby wybrać grupę chorych, u których poprzez suplementację kwasem foliowym, witaminą B12 lub B6 ograniczono by jeden z czynników ryzyka.

Natomiast wysoki współczynnik korelacji między OXY-LDL oraz cholesterolem frakcji LDL wskazuje, że wartość diagnostyczna oznaczania OXY-LDL w badaniu rutynowym jest wątpliwa.

Ze względu na genetyczne uwarunkowania stężeń Lp (a) i praktycznie bardzo małe możliwości ich modyfikacji, oznaczanie jej stężenia byłoby wskazane u wszystkich osób z obciążeniem rodzinnym w wywiadzie.

## Streszczenie

**Wstęp:** *Celem pracy była analiza stężeń homocysteiny, lipoproteiny (a) oraz oksydowanych LDL — wybranych czynników ryzyka miażdżycy — w zależności od stopnia nasilenia zmian w tętnicach wieńcowych, na podstawie badania koronarograficznego.*

**Materiał i metody:** Grupę badaną stanowiło 142 mężczyzn (śr. wieku 55 lat), których na podstawie objawów choroby niedokrwiennej serca, sklasyfikowanych według CCS, zakwalifikowano do badania koronarograficznego. Na jego podstawie wyodrębniono 4 grupy pacjentów: bez zmian w naczyniach wieńcowych oraz z chorobą 1-, 2- lub 3-naczyniową. Grupę kontrolną stanowiło 28 mężczyzn bez objawów choroby niedokrwiennej serca oraz grupa pacjentów, u których nie stwierdzono zmian w naczyniach wieńcowych. Koronarografię wykonano za pomocą aparatu Toshiba CAS 10, homocysteinę oznaczano, korzystając z zestawu firmy Abbott, lipoproteinę (a) oraz profil lipidowy — z zestawów firmy Roche, zaś oksydowane LDL — z zestawu firmy Merckodia.

**Wyniki:** Stężenia homocysteiny i lipoproteiny (a) były zdecydowanie wyższe u pacjentów z chorobą 1-, 2- lub 3-naczyniową [lipoproteina (a) 36,0–49,9 mg/dl, homocysteina 14,3–15,5  $\mu$ mol/l] niż u osób bez zmian w naczyniach wieńcowych [lipoproteina (a) 19,3 mg/dl, homocysteina 12,1  $\mu$ mol/l]. Istotny wzrost stężenia oksydowanych LDL zaobserwowano tylko u pacjentów z chorobą 3 naczyń (10,9 mU/l; grupa bez zmian — 8,8 mU/l). Stwierdzono także, że częstość występowania lipoproteiny (a) w stężeniach > 30 mg/dl jest większa u pacjentów z chorobą naczyń (37,2–58%) niż u osób bez zmian w naczyniach (17,2%). Wykazano również, iż częstość występowania homocysteiny w stężeniach > 15  $\mu$ mol/l jest większa w grupie pacjentów z chorobą naczyń (25,5–41,7%) niż u osób bez zmian w naczyniach wieńcowych (17,2%).

**Wnioski:** Na podstawie przeprowadzonych analiz można stwierdzić, iż rutynowe oznaczanie stężenia homocysteiny u pacjentów z objawami choroby niedokrwiennej serca oraz oznaczanie stężenia lipoproteiny (a) u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób serca może być ważne diagnostycznie i klinicznie użyteczne. (Folia Cardiol. 2004; 11: 111–119)

### homocysteina, lipoproteina (a), oksydowane LDL, choroba wieńcowa

#### Piśmiennictwo

1. Woo K.S., Qiao M., Chook P. i wsp. Homocysteine, endothelial dysfunction and coronary artery disease: emerging strategy for secondary prevention. *J. Card. Surg.* 2002; 17: 432–435.
2. Mensink R.P., Aro A., Den Hond E. i wsp. Diet-related cardiovascular disease. *Eur. J. Nutr.* 2003; 42 (supl. 1): 1-7–1-27.
3. Alpert M.A. Homocysteine, atherosclerosis and thrombosis. 1999; *South. Med. J.* 92: 858–866.
4. Girelli D., Martinelli N., Pizzolo F. i wsp. The interaction between MTHFR 677C-T genotype and folate status is a determinant of coronary atherosclerosis risk. *J. Nutr.* 2003; 133: 1281–1285.
5. Cordoba-Porras A., Sanchez-Quesada J.L., Gonzalez-Sastre F., Ordonez-Lianos J., Blanco-Vaca F. Susceptibility of plasma low and high-density lipoproteins to oxidation in patients with severe hyperhomocysteinemia. *J. Mol. Med.* 1996; 74: 771–776.
6. Nakai K., Fusazaki T., Suzuki T. i wsp. Genetic polymorphism of 5,10-methylene tetra-tetrahydrofolate increases risk of myocardial infarction and is correlated to elevated levels of homocysteine in the Japanese general population. *Cor. Artery Dis.* 2000; 11: 47–51.
7. Sanoski C.A. Update on dyslipidemia management: Emerging CHD risk factors, new evidence and strategies. *Formulary* 2001; 36: 438–460.
8. Marcovina S.M., Koschinsky M.L., Albers J.J., Scarlatos S. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute Workshop on Lipoprotein (a) and Cardiovascular Disease: Recent Advances and Future Directions. *Clin. Chem.* 2003; 49: 1785–1796.
9. Uusinaa P., Kervinen K., Kiesaniemi A., Peukurinen K. Serum lipoprotein (a) level in relation to severity of coronary artery disease and coronary artery patency in acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 2002; 16: 37–41.
10. Kronenberg F., Utermann G., Dieplinger H. Lipoprotein (a) in renal disease. *Am. J. Kid. Dis.* 1996; 27: 1–25.
11. Bartens W., Wanner C. Lipoprotein (a). New insights into an atherogenic lipoprotein. *Clin. Investig.* 1994; 72: 558–567.
12. Wehr H., Bednowska-Makaruk M. Z genetyki miażdżycy. *Czynniki Rzyzyka* 2000; 1: 16–19.



13. Akita H., Matsubara M., Shibuya H., Fuda H., Chiba H. Effect of ageing on plasma lipoprotein (a) levels. *Ann. Clin. Bioch.* 2002; 39: 237–240.
14. Maxwell S.R. Coronary artery disease — free radical damage, protection and the role of homocysteine. *Basic Res. Cardiol.* 2000; supl. 1: 1-66–1-71.
15. Chen K., Shane R., Keaney T., Keaney J. Beyond LDL oxidation: ROS in vascular transduction. *Free Radic. Biol. Med.* 2003; 35: 117–132.
16. Pascale G.A. Hoydonck V., Schouten G., Temme E. Reproducibility of blood markers of oxidative status and endothelial function in healthy individuals. *Clin. Chem.* 2003; 49: 963–965.
17. Shi W., Margaret E., Jien M., Shih D., Lusic A. Endothelial responses to oxidized lipoproteins determine genetic susceptibility to atherosclerosis in mice. *Circulation* 2000; 102: 75–81.
18. Siennicka A., Zapolska-Downar D. Modyfikacja lipoprotein niskiej gęstości i ich wpływ na rozwój blaszki miażdżycowej. *Czynniki Ryzyka* 2003; 1: 30–39.
19. Alul R.H., Wood M., Longo A. i wsp. Vitamin C protects low-density lipoprotein from homocysteine-mediated oxidation. *Free Rad. Biol. Med.* 2003; 34: 881–891.
20. Naruszewicz M. Homocysteina — cholesterol XXI wieku. *Czynniki Ryzyka* 2000; supl. 7: 61–63.