

Υπερομοκυστεϊναιμία σε υπερήλικες υπερτασικούς

Α.Ν. Αραπογιάννη
Γ.Π. Βυσσούλης
Ε.Α. Καρπάνου
Α.Γ. Μαρινάκης
Χ.Κ. Σταυροθεόδωρος
Μ.Α. Τούτουζα
Δ.Φ. Κόκκινος
Π.Κ.Τούτουζας

Πανεπιστημιακή Καρδιολογική
Κλινική, Ιπποκράτειο Π.Γ.Ν.Α. &
Α' Καρδιολογική Κλινική,
ΩΚΚ, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ομοκυστεΐνη (ΟΜΟ) έχει δειχθεί ότι είναι ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου. Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι οι υπερτασικοί παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα ΟΜΟ. Σκοπός της εργασίας είναι να εξετασθούν τα επίπεδα ΟΜΟ στους Έλληνες υπερτασικούς και να διευκρινισθεί από ποιους παράγοντες επηρεάζονται. Μελετήθηκαν 570 υπερήλικες ασθενείς με ανεπίπλεκτα χρόνια ιδιοπαθή υπέρταση και 62 υγιείς μάρτυρες (ομάδα ελέγχου ΟΕ). Υποβλήθηκαν σε πλήρη κλινικό, βιοχημικό κι απεικονιστικό έλεγχο. Η ΟΜΟ πλάσματος μετρήθηκε μετά από 12ωρη νηστεία (μολ/L) με τη μέθοδο του ανοσολογικού πολωμένου φθορισμού. Οι υπερτασικοί είχαν σαφώς υψηλότερες τιμές ΟΜΟ συγκριτικά με την ΟΕ (15,9 έναντι 12,6 μολ/L $p < 0,00001$). Τα επίπεδα ΟΜΟ ήταν μεγαλύτερα στους καπνιστές (18,0 έναντι 15,6 μολ/L $p = 0,002$), διαβητικούς ασθενείς (18,2 έναντι 15,4 μολ/L $p = 0,0001$), στους ασθενείς με χαμηλή HDL και υψηλή LDL (18,4 έναντι 15,5 μολ/L $p = 0,0004$ και 17,6 έναντι 15,2 μολ/L $p = 0,0002$ αντίστοιχα). Η παρουσία συνολικής παχυσαρκίας δεν επηρέασε τις τιμές της ΟΜΟ (15,9 έναντι 16,0 μολ/L $p = NS$), ενώ αντίθετα η ύπαρξη κεντρικού τύπου παχυσαρκίας συνοδευόταν με αυξημένες τιμές ΟΜΟ (17,2 έναντι 14,3 μολ/L $p < 0,00001$). Επίσης μεγαλύτερα επίπεδα ΟΜΟ είχαν οι ασθενείς με αυξημένες τιμές ινωδογόνου (16,9 έναντι 15,2 μολ/L $p = 0,002$), PAI-1 (17,6 έναντι 15,1 μολ/L $p = 0,00001$), υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (17,2 έναντι 12,9 μολ/L $p < 0,00001$), οι Non-Dippers (20,2 έναντι 12,1 μολ/L $p < 0,00001$) και οι ασθενείς που παρουσίαζαν μικρολευκωματινουρία (20,7 έναντι 13,1 μολ/L $p < 0,00001$). Τα επίπεδα της ΟΜΟ είναι αυξημένα στους υπερήλικες Έλληνες υπερτασικούς ασθενείς. Οι τιμές της ΟΜΟ συσχετίζονται με τη συνολική επιβάρυνση των ασθενών, είτε μέσω συνάθροισης άλλων παραγόντων κινδύνου, είτε μέσω βλάβης στα όργανα-στόχους.

Η ομοκυστεΐνη (ΟΜΟ) είναι θειούχο αμινοξύ που παράγεται από το μεταβολισμό της μεθειονίνης¹. Σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις ΟΜΟ ανευρίσκονται σε ασθενείς με ομοκυστεϊνουρία, μία γενετική διαταραχή των ενζύμων που λαμβάνουν μέρος στο μεταβολισμό της ΟΜΟ.

Το 1969 ο Mc Cully πρώτος συσχέτισε τα αυξημένα επίπεδα ΟΜΟ με την αθηροσκληρυνση σε παιδιά με ομοκυστεϊνουρία. Έκτοτε πολλές μελέτες αναδεικνύουν τις αυξημένες τιμές ΟΜΟ ως ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου²⁻⁸. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η υπερομοκυστεϊναιμία προκαλεί αθηρογένεση δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί. Πιστεύεται ότι προκαλεί

βλάβη του ενδοθηλίου μέσω αδρανοποίησης του NO, αναστολής της ανάπτυξης ενδοθηλιακών κυττάρων και ίνωσης του έσω χιτώνα. Επίσης πιστεύεται ότι προκαλεί υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων και πυροδοτεί την ελαστόλυση. Όσον αφορά την επίδραση της στην ηπικτικότητα του αίματος, έχει δεχθεί ότι αυξημένα επίπεδα OMO συσχετίζονται με δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, αύξηση της θρομβοξάνης A2, αύξηση της δραστηριότητας της κυκλο-οξυγενάσης, μείωση της δραστηριότητας της αντιθρομβίνης πλάσματος και δραστηριοποίησης του παράγοντα V^{7,9-11}.

Η αρτηριακή υπέρταση είναι αναμφισβήτητα ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι υπερτασικοί ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα OMO^{2,3,9,12-14}.

Τα επίπεδα της OMO αυξάνουν σημαντικά με την ηλικία και η συχνότητα της υπερομοκυστεϊναιμίας είναι μεγαλύτερη στους υπερήλικες¹⁵.

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν ηλικιωμένοι υπερτασικοί ασθενείς που κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με το φύλο, τους παράγοντες κινδύνου και τους βιοχημικούς δείκτες ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση των τιμών της OMO στις αντίστοιχες υπο-ομάδες και να υπολογισθούν οι συσχετίσεις της OMO με τους παράγοντες αυτούς. Παράλληλα μελετήθηκε αντίστοιχη ομάδα ελέγχου (OE).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 570 ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (μέσης ηλικίας 72±6,3 έτη) με χρόνια ανεπίπλεκτη αρτηριακή υπέρταση, στους οποίους διακόπηκε η προηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία για ένα δεκαπενθήμερο τουλάχιστον.

Η διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης τέθηκε με βάση τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) >140 mmHg και/ή τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) >90 mmHg. Οι μετρήσεις έγιναν με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο σε καθιστή θέση, τρεις φορές με μεσοδιαστήματα ενός λεπτού, πριν από την έναρξη της αγωγής, καθώς και σε όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με δευτεροπαθή αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσο, διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, μυοκαρδίτιδα, περιφερική αρτηριοπάθεια, νεοπλασίες, ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού >1,6 mg/dl), με κατά-

χρηση αλκοόλ, με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, με ιστορικό πρόσφατου (<6 μήνες) αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και ασθενείς που λάμβαναν συμπληρώματα βιταμινών B, φυλλικό οξύ ή υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή.

Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν ανάλογα με το φύλο, το κάπνισμα, το μεταβολισμό του σακχάρου, την παρουσία συνολικής παχυσαρκίας (με κριτήριο το δείκτη μάζας σώματος >27 kg/m²) ή κεντρικού τύπου παχυσαρκίας (με λόγο μέσης/περιφέρεια >90% στους άνδρες και >80% στις γυναίκες), την ύπαρξη δυσλιπιδαιμίας (με κριτήριο την LDL >160 mg/dl), αυξημένων τιμών ινωδογόνου (>350 mg/dl), αυξημένου PAI-1 (>3,5 IU/L), χαμηλής HDL (<35 στους άνδρες και <45 mg/dl στις γυναίκες), ύπαρξης μικροαλβουμινουρίας (>20 mg/L) και ανάλογα με τις τιμές της νυχθημέριας καταγραφής της αρτηριακής πίεσης. Από τους 570 ασθενείς της μελέτης στους 305 είχε τεθεί μηχανήμα 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης SpaceLabs 90207 (Redmond, WA) κατά τη διάρκεια μιας συνηθισμένης ημέρας του ασθενούς, στο τέλος της περιόδου έκπλυσης. Σαν Dippers ορίστηκαν οι ασθενείς που μείωσαν τη ΣΑΠ περισσότερο από 10% τη νύχτα, ενώ σαν Non-Dippers οι άλλοι. Με βάση τις τιμές του δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας (μάζα αριστερής κοιλίας/επιφάνεια σώματος) οι ασθενείς χωρίστηκαν σε αυτούς με υπερτροφία αριστερής κοιλίας (ΥΑΚ) και σ' αυτούς χωρίς υπερτροφία αριστερής κοιλίας, με όριο τα 130 g/m² για τους άνδρες και τα 120 g/m² για τις γυναίκες.

Εξάλλου μελετήθηκαν 62 άτομα ηλικίας >65 ετών (μέσης ηλικίας 71±5,1 έτη) χωρίς αρτηριακή υπέρταση που πληρούσαν τα πιο πάνω κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη, οι οποίοι χρησίμευσαν σαν ομάδα ελέγχου.

Μέτρηση της OMO

Η μέτρηση της OMO έγινε σε δείγματα φλεβικού αίματος των ασθενών της μελέτης, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε ολονύκτια νηστεία. Τα δείγματα αίματος συγκεντρώθηκαν σε δοχεία που περιείχαν EDTA. Ο προσδιορισμός της OMO έγινε με την τεχνολογία του ανοσολογικού πολωμένου φθορισμού (FPIA-Fluorescence Polarization Immunoassay). Η μέθοδος εφαρμόστηκε στον αυτόματο ανοσοενζυμικό αναλυτή IMx (Abbott). Η δεσμευμένη OMO (οξειδωμένη μορφή) ανάχθηκε με το DTT (dithyotritol) στην ελεύθερη OMO και μετατράπηκε σε S-adenosyl-L-ομοκυστεϊνη (SAH) με την

SAH-αλδολάση. Ο προσδιορισμός της SAH έγινε με φθοριωμένο ιχνηθέτη και μετρήθηκε η οπτική πυκνότητα του φθοριωμένου ανοσοσυμπλέγματος.

Στατιστική αξιολόγηση

Σε όλα τα μεγέθη υπολογίσθηκε η μέση τιμή και η σταθερή απόκλιση. Υπολογίσθηκαν η 5^η, 25^η, 75^η και 95^η εκατοστιαία θέση της ΟΜΟ στα άτομα της ομάδας ελέγχου και στους υπερτασικούς ασθενείς, κατά φύλο και συνολικά. Για την αξιολόγηση των διαφορών της ΟΜΟ στους υπερτασικούς ασθενείς ανάλογα με την παρουσία επιλεγμένων επιβαρυντικών παραγόντων, χρησιμοποιήθηκε το t-test του Student, μετά από ανάλυση της μεταβλητότητας (ANOVA). Για την αξιολόγηση της ποσοτικής συσχέτισης της ΟΜΟ με τις τιμές άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, υπολογίσθηκε η τιμή του συντελεστή συσχέτισης r του Pearson, τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στους υπερτασικούς ασθενείς, κατά φύλο και σύνολο. Πάντοτε, τιμές $p < 0,05$ θεωρήθηκαν σημαντικές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 570 ασθενείς της μελέτης οι 251 ήταν άνδρες και οι 319 γυναίκες. Τα γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών καθώς και της ομάδας ελέγχου παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Στον πίνακα 2 δίδονται οι τιμές της ΟΜΟ πλάσματος της ομάδας ελέγχου και των ασθενών. Διαπιστώνονται αυξημένες τιμές ΟΜΟ στους υπερτασικούς συγκριτικά με την ΟΕ (15,9 έναντι 12,6 $\mu\text{mol/L}$ $p < 0,00001$). Οι υπερτασικοί άνδρες ασθενείς είχαν υψηλότερες τιμές ΟΜΟ σε σχέση με τις γυναίκες ασθενείς (16,4 έναντι 15,6 $\mu\text{mol/L}$ $p = 0,001$).

Στον πίνακα 3 φαίνονται οι τιμές της ΟΜΟ πλάσματος στους υπερτασικούς ασθενείς ανάλογα με διάφορα επιλεγμένα χαρακτηριστικά. Έτσι, οι καπνιστές είχαν σαφώς υψηλότερες τιμές ΟΜΟ

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά του υλικού της μελέτης

	Υπερτασικοί	Ομάδα Ελέγχου
n	570	62
Φύλο (Α/Γ)	251/319	30/32
Ηλικία	72,6 \pm 6,3	71,0 \pm 5,1
Κάπνισμα (%)	13,9	12,9
$\Delta\text{ΜΣ}$ (kg/m^2)	28 \pm 4,2	27,1 \pm 4,1
Μ/Π	0,864 \pm 0,063	0,833 \pm 0,060
ΣΑΠ (mmHg)	175 \pm 12,6	130 \pm 6,3
Δ ΑΠ (mmHg)	94 \pm 7,5	80 \pm 3,5
Δ ΡΠ (ng/ml/h)	0,93 \pm 1,17	1,39 \pm 1,97
Ουρία (mg/dl)	32,9 \pm 17,5	31,2 \pm 11,8
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,06 \pm 0,32	0,98 \pm 0,18
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,06 \pm 1,64	4,4 \pm 1,3
Χοληστερίνη (mg/dl)	221 \pm 37	224 \pm 28
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	132 \pm 54	131 \pm 57
HDL (mg/dl)	49,9 \pm 12,1	51,7 \pm 11,7
LDL (mg/dl)	145 \pm 34	146 \pm 24
Ινωδογόνο (mg/dl)	346 \pm 71	326 \pm 44
PAI-1 (IU/L)	3,23 \pm 0,98	2,97 \pm 0,57
Δ ΜΑΚ (g/m^2)	149 \pm 23,8	88,1 \pm 12,1
ΚΕ	60,6 \pm 6,6	66,1 \pm 3,0

$\Delta\text{ΜΣ}$: δείκτης μάζας σώματος, Μ/Π: μέση/περιφέρεια

Δ ΡΠ: δραστικότητα ρενίνης πλάσματος,

Δ ΜΑΚ: δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας

ΚΕ: κλάσμα εξώθησης

συγκριτικά με τους μη καπνιστές (18,0 έναντι 15,6 $\mu\text{mol/L}$ $p = 0,002$). Το ίδιο ίσχυε και για τους διαβητικούς ασθενείς (18,2 έναντι 15,4 $\mu\text{mol/L}$ $p = 0,0001$). Η παρουσία συνολικής παχυσαρκίας δεν επηρέασε τις τιμές της ΟΜΟ (15,9 έναντι 16,0 $\mu\text{mol/L}$ $p = \text{NS}$), ενώ αντίθετα η ύπαρξη κεντρικού τύπου παχυσαρκίας συνοδευόταν με αυξημένες τιμές ΟΜΟ (17,2 έναντι 14,3 $\mu\text{mol/L}$ $p < 0,00001$). Υψηλότερες τιμές ΟΜΟ διαπιστώθηκαν στους ασθενείς με χαμηλή HDL και υψηλή LDL (18,4 έναντι 15,5 $\mu\text{mol/L}$ $p = 0,0004$ και 17,6 έναντι 15,2 $\mu\text{mol/L}$ $p = 0,0002$ αντίστοιχα). Επίσης μεγαλύτερα επίπεδα ΟΜΟ είχαν οι ασθενείς με αυξημένες τιμές ινωδογόνου (16,9 έναντι 15,2 $\mu\text{mol/L}$ $p =$

Πίνακας 2. Τιμές της ομοκυστεϊνης πλάσματος

	Ομάδα ελέγχου	Υπερτασικοί		Σύνολο
		Άνδρες	Γυναίκες	
Μέση τιμή	12,63	16,39	15,60	15,95
Σταθερή απόκλιση	3,58	6,10	6,18	6,15
5	7,15	9,00	8,44	8,90
Εκατοστιαίες θέσεις	25	10,00	12,60	11,98
	75	15,77	18,80	18,20
	95	19,26	29,47	29,41

Πίνακας 3. Τιμές της ομοκυστεϊνης πλάσματος στους υπερτασικούς ασθενείς, ανάλογα με επιλεγμένα χαρακτηριστικά.

	ΝΑΙ		ΟΧΙ		p
	n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$	
Κάπνισμα	79	18,00±5,92	491	15,61±6,13	0,002
ΣΔ	105	18,25±6,28	465	15,43±6,01	0,0001
↑ΔΜΣ	332	15,91±6,08	238	16,00±6,26	NS
↑Μ/Π	320	17,23±6,42	250	14,30±5,37	<0,00001
↑LDL	170	17,57±6,59	400	15,25±5,83	0,0002
↑Ινωδογόνο	250	16,94±6,59	320	15,17±5,67	0,002
↑PAI-1	195	17,64±6,22	375	15,06±5,93	0,00002
↑HDL	91	18,45±7,02	479	15,47±5,86	0,0004
LVH	402	17,19±6,31	168	12,97±4,53	<0,00001
Non Dipper	185	20,18±5,92	120	12,08±3,93	<0,00001
Μικρολευκωματινουρία	167	20,71±6,26	134	13,06±4,04	<0,00001

0,002), PAI-1 (17,6 έναντι 15,1 $\mu\text{mol/L}$ $p=0,00001$) και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (17,2 έναντι 12,9 $\mu\text{mol/L}$ $p<0,00001$). Από τους 570 ασθενείς της μελέτης, οι 305 υποβλήθηκαν σε αναίμακτη καταγραφή αρτηριακής πίεσης 24ωρου, όπου Non-Dippers ήταν οι 185. Αυτοί είχαν και τις μεγαλύτερες τιμές ΟΜΟ πλάσματος (20,2 έναντι 12,1 $\mu\text{mol/L}$ $p<0,00001$). Σε 301 ασθενείς μετρήθηκε η μικρολευκωματινουρία σε συλλογή ούρων 24ωρου. Διαπιστώθηκε ότι υπερτασικοί ασθενείς που παρουσίαζαν μικροαλβουμινουρία είχαν σαφώς υψηλότερες τιμές ΟΜΟ (20,7 έναντι 13,1 $\mu\text{mol/L}$ $p<0,00001$).

Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται οι τιμές του

συντελεστή συσχέτισης r της ΟΜΟ με επιλεγμένα κλινικά κι εργαστηριακά χαρακτηριστικά στις δύο ομάδες. Συγκεκριμένα, στην ΟΕ οι συσχετίσεις της ΟΜΟ ήταν ιδιαίτερα ισχυρές με το ουρικό οξύ ($r=0,50$ $p<0,0001$), το δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας ΔΜΑΚ ($r=0,46$ $p<0,0001$), την ηλικία ($r=0,40$ $p=0,001$), τη HDL ($r=-0,39$ $p=0,002$), την ουρία ($r=0,37$ $p=0,003$), την κρεατινίνη ($r=0,36$ $p=0,004$), το κλάσμα εξώθησης ΚΕ ($r=-0,35$ $p=0,006$) και την συστολική αρτηριακή πίεση ΣΑΠ ($r=0,30$ $p=0,017$). Αντίστοιχα, στους υπερτασικούς ασθενείς η ΟΜΟ συσχετίστηκε ισχυρά με την ηλικία ($r=0,39$ $p<0,0001$) ιδιαίτερα στις γυναίκες, το ΔΜΑΚ ($r=0,35$ $p<0,0001$) κυρίως στις γυ-

Πίνακας 4. Τιμές του συντελεστή συσχέτισης r της ομοκυστεϊνης πλάσματος, με επιλεγμένα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά στις δύο ομάδες

	Ομάδα ελέγχου	Άνδρες	Υπερτασικοί		Σύνολο
			Γυναίκες		
Ηλικία	0,398	0,376	0,424		0,394
ΣΑΠ	0,303	0,315	0,426		0,370
ΔΑΠ	-0,126	-0,346	-0,291		-0,309
ΔΜΣ	0,251	-0,066	-0,030		-0,047
ΔΡΠ	-0,021	-0,045	0,053		0,012
Ουρία	0,371	0,426	0,318		0,371
Κρεατινίνη	0,358	0,433	0,351		0,382
Ουρικό οξύ	0,498	0,472	0,245		0,342
Χοληστερίνη	-0,156	0,073	0,137		0,092
Τριγλυκερίδια	0,176	0,192	0,175		0,092
HDL	-0,389	-0,142	-0,151		-0,158
LDL	-0,076	0,057	0,143		0,101
Ινωδογόνο	-0,035	0,312	0,135		0,218
PAI-1	0,236	0,212	0,204		0,205
ΔΜΑΚ	0,461	0,297	0,389		0,345
ΚΕ	-0,345	-0,359	-0,479		-0,410
ΔΑΚ	0,171	0,323	0,430		0,351

ΔΑΚ: δείκτης αριστερού κόλπου

ναίκες ασθενείς έναντι των ανδρών ($r=0,39$ έναντι $0,30$), την ουρία ($r=0,37$ $p<0,0001$) περισσότερο στους άνδρες ασθενείς έναντι των γυναικών ($r=0,43$ έναντι $r=0,32$) και την κρεατινίνη ($r=0,38$ $p<0,0001$) πάλι περισσότερο στους άνδρες ασθενείς έναντι των γυναικών ($r=0,43$ έναντι $r=0,35$). Εξίσου ισχυρά η ΟΜΟ συσχετίστηκε με τη ΣΑΠ ($r=0,37$ $p<0,0001$) κυρίως στις γυναίκες ασθενείς $r=0,43$ έναντι $r=0,32$), τη διαστολική αρτηριακή πίεση ΔΑΠ ($r=-0,31$ $p<0,0001$) κυρίως στους άνδρες υπερτασικούς έναντι των γυναικών ($r=-0,35$ έναντι $r=-0,29$), το δείκτη αριστερού κόλπου ΔΑΚ ($r=0,35$ $p<0,0001$) κυρίως στις γυναίκες ασθενείς ($r=0,43$ έναντι $r=0,32$) και το ουρικό οξύ ($r=0,34$ $p<0,0001$) περισσότερο στους άνδρες ασθενείς ($r=0,47$ έναντι $r=0,25$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η υπερομοκυστεϊναιμία θεωρείται τα τελευταία χρόνια σημαντικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου.

Έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες ότι υπάρχει σαφέστατη αύξηση των τιμών της ΟΜΟ παράλληλη με την άνοδο της ηλικίας^{2,6,9,13,15,16} και η τάση αυτή είναι σημαντική τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Σε μια πρόσφατη ανάλυση της 10ετούς θνητότητας των 1933 υπερηλικών στη μελέτη του Framingham διαπιστώθηκε ότι τιμές ΟΜΟ άνω των $14,3 \mu\text{mol/L}$ συσχετίστηκαν με αυξημένο σχετικό κίνδυνο για καρδιαγγειακό θάνατο κατά 220%^{17,18}.

Η συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων ΟΜΟ με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς η συνάθροιση τους αυξάνει το συνολικό κίνδυνο.

Έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ της υπερομοκυστεϊναιμίας και της αρτηριακής υπέρτασης^{2,3,9,12,13}. Στη μελέτη μας οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν σαφώς υψηλότερες τιμές ΟΜΟ συγκριτικά με τα άτομα της ΟΕ.

Η επίδραση του φύλου στη διαμόρφωση των τιμών της ΟΜΟ δεν έχει αποκρυσταλλωθεί βιβλιογραφικά. Έτσι, άλλοι συγγραφείς αναφέρουν υψηλότερα επίπεδα ΟΜΟ στους άνδρες^{2,9}, άλλοι στις γυναίκες⁷ και άλλοι δεν βρίσκουν αξιολογική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα¹⁴. Στην παρούσα εργασία διαπιστώθηκαν αυξημένες τιμές ΟΜΟ στους υπερτασικούς άνδρες ασθενείς.

Θετική συσχέτιση των επιπέδων της ΟΜΟ έχει περιγραφεί με το κάπνισμα^{2,3,9,11,12}. Στην με-

λέτη μας, οι υπερηλικές καπνιστές υπερτασικοί πράγματι παρουσίαζαν μεγαλύτερες τιμές ΟΜΟ.

Πρόσφατα στη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί αύξηση του κινδύνου του θανάτου στους διαβητικούς τύπου ΙΙ με υπερομοκυστεϊναιμία¹⁹. Στη παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι διαβητικοί υπερτασικοί ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ΟΜΟ από τους μη διαβητικούς.

Έχει αναφερθεί θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ΟΜΟ και της παχυσαρκίας⁹, ενώ υπάρχουν συγγραφείς που θεωρούν αυτήν τη συσχέτιση ασθενή, που εξαφανίζεται στην πολυπαραμετρική ανάλυση². Στη μελέτη μας, ο αυξημένος ΔΜΣ φαίνεται να μην επηρέασε τα επίπεδα της ΟΜΟ, ενώ οι ασθενείς με κεντρικού τύπου παχυσαρκία παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές ΟΜΟ.

Η ύπαρξη δυσλιπιδαιμίας, όπως έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες^{2,14} και επιβεβαιώνεται και στην παρούσα, επηρεάζει τα επίπεδα της ΟΜΟ με άγνωστο μηχανισμό. Οι ασθενείς με δυσλιπιδαιμία είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις ΟΜΟ πλάσματος σε σχέση με τους μη δυσλιπιδαιμικούς.

Επίσης το αυξημένο ινωδογόνο, PAI-1 και η ύπαρξη μικρολευκωματινουρίας²⁰ συσχετίστηκαν με αυξημένα επίπεδα ΟΜΟ.

Οι ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και οι Non-Dippers παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές ΟΜΟ.

Συμπερασματικά, τα επίπεδα της ΟΜΟ είναι αυξημένα στους υπερηλικές Έλληνες υπερτασικούς ασθενείς. Οι τιμές της ΟΜΟ συσχετίζονται με τη συνολική επιβάρυνση των ασθενών, είτε μέσω συνάθροισης άλλων παραγόντων κινδύνου, είτε μέσω βλάβης στα όργανα-στόχους.

SUMMARY

Arapogianni A.N, Vyssoulis G.P, Karpanou E.A, Maridakis A.G, Stavrotheodoros H.K, Toutouza M.A, Cokkinos D.F, Toutouzas P.K. Hyperhomocysteinemia in hypertensive elderly patients. Arterial Hypertension 2002; 11: 74-79.

High plasma homocystein (HOMO) has been established as an independent cardiovascular risk factor, while it has been reported that hypertensive patients present with increased HOMO levels. The purpose of this study was to examine levels of HOMO in Greek hypertensive elderly patients and to clarify the factors that affect them. 570 consecutive untreated elderly patients (>65 years old) with uncomplicated essential hypertension and 62 healthy controls were

studied. All underwent full clinical, laboratory and echocardiographic examinations. Plasma HOMO was measured following a 12 hour fast ($\mu\text{mol/L}$) with Fluorence Polarization Immunoassay technique. Hypertensive patients had increased HOMO levels in comparison to controls (15,9 vs 12,6 $\mu\text{mol/L}$ $p < 0,00001$). HOMO levels were higher in smokers (18,0 vs 15,6 $\mu\text{mol/L}$ $p = 0,002$), in diabetics (18,2 vs 15,4 $\mu\text{mol/L}$ $p = 0,0001$), in patients with low HDL and high LDL (18,4 vs 15,5 $\mu\text{mol/L}$ $p = 0,0004$ and 17,6 vs 15,2 $\mu\text{mol/L}$ $p = 0,0002$ respectively). Increased body mass index did not affect HOMO levels (15,9 vs 16,0 $\mu\text{mol/L}$ $p = \text{NS}$) while abdominal obesity was combined with increased HOMO levels (17,2 vs 14,3 $\mu\text{mol/L}$ $p < 0,00001$). Moreover, higher HOMO levels were found in patients with increased fibrinogen (16,9 vs 15,2 $\mu\text{mol/L}$ $p = 0,002$), PAI-1 (17,6 vs 15,1 $\mu\text{mol/L}$ $p = 0,00001$), left ventricular hypertrophy (17,2 vs 12,9 $\mu\text{mol/L}$ $p < 0,00001$), non-dippers (20,2 vs 12,1 $\mu\text{mol/L}$ $p < 0,00001$) and patients with microalbuminuria (20,7 vs 13,1 $\mu\text{mol/L}$ $p < 0,00001$). It is concluded that HOMO levels are increased in elderly Greek hypertensive patients. HOMO levels are related to total cardiovascular risk burden, either through risk aggravation or target-organ damage.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Mudd H, Levy H, Skovby F. Disorders of Transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 1995: 1279-1327.
- Nygaard O, Vollset S, Refsum H, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. JAMA 1995; 274: 1526-1533.
- Graham I, Daly L, Refsum H, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. JAMA 1997; 277: 1775-1781.
- Castelli W. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. Atherosclerosis 1996; 124(suppl.): S1-S9.
- Montalescot G, Ankri A, Chadeaux-Vekemans B, et al. Plasma homocysteine and the extent of atherosclerosis in patients with coronary artery disease. Intern J Cardiol 1997; 60: 295-300.
- Malinow MR, Ducimetiere P, Luc G, et al. Plasma homocyst(e)ine levels and graded risk for myocardial infarction: findings in two populations at contrasting risk for coronary heart disease. Atherosclerosis 1996; 126: 27-34.
- Nehler MR, Taylor LM, Porter JM. Homocysteinemia as a risk factor for atherosclerosis: a review. Cardiovasc Surg 1997; 5: 556-567.
- Oparil S, Oberman A. Nontraditional cardiovascular risk factors. Am J Med Sci 1999; 317: 193-207.
- Sutton-Tyrrell K, Bostom A, Selhub J, Zeigler-Johnson C. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. Circulation 1997; 96: 1745-1749.
- Tyagi S. Homocyst(e)ine and heart: pathophysiology of extracellular matrix. Clin Exper Hyperten 1999; 21: 181-198.
- Moghadasian M, McManus B, Frohlich J. Homocyst(e)ine and coronary artery disease. Ach Intern Med 1997; 157: 2299-2305.
- Malinow MR, Levenson J, Giral R, et al. Role of blood pressure, uric acid, and hemorheological parameters on plasma homocyst(e)ine concentration. Atherosclerosis 1995; 114: 175-183.
- Perry JJ. Homocysteine, hypertension and stroke. J Hum Hyperten 1999; 13: 289-293.
- Sharabi Y, Doolman R, Rosenthal T, et al. Homocysteine levels in hypertensive patients with a history of cardiac or cerebral atherothrombotic events. Am J Hyperten, 1999; 12: 766-771.
- Janson J, Galarza C, Murua A, et al. Prevalence of Hyperhomocysteinemia in an Elderly Population. Am J Hyperten 2002; 15: 394-397.
- Bortolotto L, Safar M, Billaud E, et al. Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. Hypertension 1999; 34: 837-842.
- Selhub J, Jacques P, Rosenberg I, et al. Serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. Ann Intern Med 1999; 131: 331-339.
- Bostom A, Silbershatz H, Rosenberg I, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. Arch Intern Med 1999; 159:1077-1080.
- Hoogeveen E, Kostense P, Jakobs C, et al. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes. 5-Year Follow-Up of the Hoorn Study. Circulation 2000; 101: 1506-1511.
- Hoogeveen E, Kostense P, Jager A, et al. Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: the Hoorn Study. Kidney Int 1998; 54: 203-209.