

# Homotsüsteiin ägeda koronaarse sündroomiga patsientidel

Piibe Muda<sup>1</sup>, Priit Kampus<sup>1</sup>, Kersti Zilmer<sup>2</sup>, Üllar Soopõld<sup>3</sup>, Sirje Tikk<sup>3</sup>, Mare Õim<sup>3</sup>, Mart Kalder<sup>3</sup>, Mihkel Zilmer<sup>2</sup>, Rein Teesalu<sup>1</sup> – <sup>1</sup>TÜ kardioloogiakliinik, <sup>2</sup>TÜ biokeemia instituut, <sup>3</sup>TÜ Kliinikumi kardioloogiakliinik

homotsüsteiin, äge koronaarne sündroom, hüpertooniatõbi, riskitegur

**Hüperhomotsüsteineemiat peetakse paljude uuringute andmetel oluliseks ja sõltumatuks ägeda müokardiinfarkti, ajufarkti, perifeersetes veresoontes okluseerivate haiguste ning tromboosi riskiteguriks. Artiklis on käsitletud hüperhomotsüsteineemia suhtelist sagedust tervetel isikutel ja ägeda koronaarse sündroomiga patsientidel ning selgitatud, millistel juhtudel avaldab hüperhomotsüsteineemia mõju ägeda koronaarse sündroomi tekkes.**

Homotsüsteiin (Hcy) on väävlit sisaldav aminohape, mida toodetakse peaaegu kõigis inimese kudedes asendamatu aminohappe metioniini demetüülimisel. Ta võib metaboliseeruda edasi tsüsteiiniks (vajalik B<sub>6</sub>-vitamiin), kuid oluline osa temast remetüülitakse tagasi metioniiniks (vajalik foolhape ja B<sub>12</sub>-vitamiin). Hcy mis tahes metaboliseerumisrajaks vajalike vitamiinsete kofaktorite puudumine võib põhjustada veres Hcy taseme tõusu. Homotsüsteiini taset veres mõjutavad teatud määral vanus, sugu, suitsetamine, toitumine, kaasuvad haigused ja mitmed ravimid, samuti homotsüsteiini metabolismiga seotud ensüümide geneetilised defektid (1, 2). Viimaste uuringute andmetel peetakse homotsüsteiini ka vähiga seotud parameetriks (2).

Homotsüsteiini normväärtuse piirideks peetakse hetkel kokkuleppeliselt 5–15 µmol/l. Arvame, et lähiajal tehakse selles korrektiive, sest üha enam peetakse tervislikumaks olukorda, kus Hcy tase ei ületaks 10 µmol/l.

Mõõdukat hüperhomotsüsteineemiat esineb rahvastikus 5–7%-l, samas ateroskleroosiga patsientidel 20–30%-l. Sarnaselt kolesterooliga puudub homotsüsteiinil "läveefekt". Seega võib ka Hcy väiksematel väärtustel olla oluline seos isheemiatõvega (1). Seda kinnitab ka Nygardi jt uuring, kus südame isheemiatõvega patsientidel leiti oluline seos suremuse ning homotsüsteiini vahel juba

Hcy väärtuste juures >9 µmol/l (3). Hüperhomotsüsteineemia hindamisel lähtusime ägeda koronaarse sündroomiga patsientide homotsüsteiini mediaanist (11,1 µmol/l). Parema ülevaatlikkuse huvides on ära toodud ka hüperhomotsüsteineemia esinemine normi kokkuleppelise ülempiiri (15 µmol/l) järgi. Eestis pole varem homotsüsteiini taset nendest aspektidest lähtudes süsteemselt määratud.

Meie uuringu eesmärgiks oli 1) hinnata hüperhomotsüsteineemia suhelist sagedust nii ägeda koronaarse sündroomiga patsientidel kui ka tervetel isikutel; 2) vaadelda hüperhomotsüsteineemia ning kardiovaskulaarsete riskitegurite ja biokeemiliste näitajate seoseid erinevates diagnoosigruppides ja kontrollrühmas ning 3) hinnata homotsüsteiini taseme rolli korduva ägeda koronaarse sündroomi tekkes.

## Uurimismaterjal ja -meetodid

Uurisime 107 järjestikust ägeda koronaarse sündroomiga (ÄKS) patsienti, kes ajavahemikul 16. jaanuarist 16. juunini 2000 vajasis haiglaravi TÜ Kliinikumi kardioloogiakliiniku erakorralise kardioloogia osakonnas.

11 patsienti jäi uuringust välja kaasuva neerufunktsiooni halvenemise (kreatiniin >160 µmol/l) või malignsete tuumorite tõttu. Analüüsitava rühma jäi 96 patsienti (54 meest, 42 naist; keskmine vanus 64,5 aastat). ÄKS-i gruppi kuulusid esmase

**Tabel 1. Uuritud rühmade iseloomustus**

Tunnus	ÄKS n = 96	KONTR n = 60	p
Vanus, a	64,5 ± 12,2	48,2 ± 5,6	0,0001
Mehed, %	56,3	58,3	0,79
Suitsetajad, %	21,8	15,0	0,30
Kaasuv hüpertoonia, %	50,0	0,0	
Diabeet, %	11,5	0,0	
Varasem müokardiinfarkt	31,3	0,0	
Kreatiniin, µmol/l	108,0 ± 20,3	92,4 ± 13,5	0,0001
Fibrinogeen, g/l	3,9 ± 1,4	3,1 ± 0,5	0,0001
Kusihape, µmol/l	294,6 ± 80,5	231,9 ± 72,8	0,0001
Veresuhkur, mmol/l	7,3 ± 2,5	5,1 ± 0,5	0,0001
Kolesterool, mmol/l	5,3 ± 1,2	5,3 ± 0,7	0,88
LDL-kolesterool, mmol/l	3,4 ± 1,1	3,4 ± 0,7	0,71
HDL-kolesterool, mmol/l	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,3	0,0001
Triglütseriidid, mmol/l	1,7 ± 1,1	1,1 ± 0,6	0,0001
Homotsüsteiin, µmol/l	12,2 ± 5,2	8,3 ± 2,7	0,0001
Hcy >15 µmol/l, %	20,4	5,0	0,01
Hcy >11,1 µmol/l, %	50,0	13,3	0,0001

Pidevate tunnuste puhul on ära toodud keskmised ± SD. Sagedused on esitatud protsentides.

müokardiinfarktiga (n = 54), korduva müokardiinfarktiga (n = 17) ja ebastabiilse stenokardiaga (n = 25) patsiendid. Ägeda müokardiinfarkti (ÄMI) diagnoosimisel lähtusime Ameerika Südameassotsiatsiooni juhistest (4). Ebastabiilseks pidasime neid stenokardiajuhte, kus patsiendil esines isheemilise geneesiga rindkerevalu, kuid tingimused ÄMI diagnoosimiseks polnud täidetud. Iga patsienti küsitlesime suitsetamisharjumuse suhtes. Samuti võtsime arvesse patsiendi vanuse ning kaasuvate haiguste (diabeet, varasem südameinfarkt) olemasolu. Hüpertooniatõve diagnoosi kriteeriumiks oli antihüpertensiivne ravi või hospitaliseerimise vältel korduvalt kõrgenenud vererõhk: süstoolne  $\geq 140$  mm Hg ja/või diastoolne  $\geq 90$  mm Hg. Korduvaks ägedaks koronaarsündmuseks pidasime varasema teadaoleva müokardiinfarktiga patsiendil uue ÄMI või ebastabiilse stenokardia teket. Hospitaliseerimisele järgneva tööpäeva hommikul võeti vereanalüüs, et määrata Hcy, üldkolesterool, LDL- ja HDL-kolesterool, triglütseriidid, fibrinogeen, kreatiniin, kusihape ja veresuhkur. Homotsüsteiini määramiseks (kasutati ensüüm-immuunmeetodit; Axis-Shield Diagnostics Ltd, UK) veri tsentrifuugiti kohe ja eraldatud plasma säilitati määramiseni -20 kraadi juures.

Kontrollrühma (KONTR) valisime uuritavad (35 meest, 25 naist vanuses 32–64 aastat, keskmine vanus  $48,2 \pm 6,5$  a), kelle vererõhk oli  $< 140/90$  mm Hg, kolesterooli väärtused  $< 6,5$  mmol/l, elektrokardiogramm normaalne ning keda anamneesi ja objektiivse leiu alusel võis pidada terveks. Kontrollrühma isikutel tehti samad analüüsid nagu patsientidel.

**Statistilised meetodid.** Keskmiste võrdlemiseks kasutati Manni-Whitney U-testi ja sageduste võrdlemiseks  $\chi^2$ -testi. Hüperhomotsüsteineemia esinemise ja teiste binaarsete tunnuste vaheliste seoste hindamisel kasutati logistilist regressioonanalüüsi. Kõigil juhtudel oli olulisuse nivoo  $\alpha = 0,05$ .

### Tulemused

Mõlema uuritud rühma iseloomustus on toodud tabelis 1.

ÄKSi diagnoosiga patsiendid ei erinenud kontrollrühmast soo, suitsetamise ega kolesterooli ja LDL-kolesterooli väärtuste poolest. HDL-kolesterooli keskmine väärtus oli ÄKSi grupis väiksem kui kontrollrühmas. Kõik ülejäänud parameetrid olid ÄKSi grupi patsientidel oluliselt kõrgemad kui kontrollrühmal. Kui võrrelda omavahel ÄKSi grupi patsiente lähtuvalt Hcy väärtusest 11,1 µmol/l, siis kõrgema Hcy grupis (Hcy  $15,7 \pm 5,1$  vs  $8,6 \pm 1,6$  µmol/l;

$p < 0,00001$ ) olid oluliselt kõrgemad kreatiniini ( $113,3 \pm 22,4 \mu\text{mol/l}$  vs  $102,9 \pm 15,8 \mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0,01$ ), kusihappe ( $315,7 \pm 78,8$  vs  $269,3 \pm 76,5 \mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0,001$ ) ja triglütseriidide ( $1,9 \pm 1,2$  vs  $1,4 \pm 0,7 \text{ mmol/l}$ ) väärtused. Teiste parameetrite osas rühmad omavahel ei erinenud.

Hcy esinemise suhtes oli ÄKSi grupis riskiteguriks kaasuv diabeet (OR 5,0; 95% usalduspiiridega 1,01 – 24,70;  $p < 0,04$ ). Sugu, suitsetamine, kaasuv hüpertooniatõbi ega varasem müokardiinfarkt anamneesis hüperhomotsüsteineemiaga ei seostunud.

ÄKSi grupis ei ilmnenud seost korduva sündmuse ja homotsüsteiini taseme ning hüperhomotsüsteineemia esinemise vahel. Samuti puudusid seosed korduva ÄKSi ja vanuse, vere lipiidide, fibrinogeeni, veresuhkru, kreatiniini ja kusihappe vahel. Ühefaktorilisel logistilisel regressioonanalüüsil ei sõltunud korduva ÄKSi teke soost, suitsetamisest, kaasuvast hüpertooniatõvest ega diabeedist.

Kui jaotasime ÄKSi grupi hüpertooniatõve kaasumise järgi kaheks ning analüüsisime mõlemat alarühma uue koronaarsündmuse tekke suhtes eraldi, selgus, et hüpertoonikutel ei olnud seost Hcy taseme ja uue koronaarsündmuse vahel. Samuti polnud patsientide vanusel ja biokeemilistel näitajatel mingit mõju uue ÄKSi tekkele.

Samas esines usaldusväärne seos normotoonikutel rühmas: neil, kel esines uusi koronaarsündmusi ( $n = 11$ ), oli Hcy kõrgem ( $14,7 \pm 7,1$  vs  $11,0 \pm 4,3 \mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0,04$ ) kui esmase ÄKSiga ( $n = 37$ ) patsientidel. Suure tõenäosusega on kaasuv hüpertooniatõbi ise nii suur riskitegur, et Hcy mõju ei tulnud esile. Teised eespool toodud näitajad uue koronaarsündmuse tekkele mõju ei avaldanud.

## Arutelu

Uuringus leidsime, et homotsüsteiini tase on ÄKS-patsientidel oluliselt kõrgem kui kontrollrühmal. Keskmine homotsüsteiini väärtus meie patsientidel oli  $12,2 \mu\text{mol/l}$  ning see sarnaneb homotsüsteiini keskmiste väärtustega erinevates ÄKSi uuringutes ( $11,0$ – $13,6 \mu\text{mol/l}$ ) (5–7). Ka hüperhomotsüsteineemia esinemine ÄKS-patsientide rühmas sarnaneb varasemates uuringutes leitudga (1).

Meie uuringu peamiseks tulemuseks oli leid, et normaalse vererõhuga patsientidel seostub uue ÄKSi tekkimine homotsüsteiini kõrge tasemega. Meie uuringu andmetel, mis toetavad ka varem leitud (8), ei oma hüperhomotsüsteineemia hüpertoonikutel lisa- või sünergistlikku väärtust ÄKSi tekkeks. On osutatud, et keskealistel, kellel on diagnoositud ägedat kardiaalset ateroskleroosilist haigust (MI, ebastabiilne isheemia, transitoorne isheemia), ei tarvitse hüperhomotsüsteineemiale kaasuvast esineda teisi kardiovaskulaarseid riskitegureid – hüpertensiooni, hüperkolesteroleemiat, suitsetamist ega diabeeti (8). Et hüperhomotsüsteineemial on vanemaegalistel (üle 80 a) ÄKSi teket soodustav mõju, on siiski kinnitust leidnud (9). Ühest selgitust hüperhomotsüsteineemia ja teiste kardiovaskulaarsete riskitegurite omavahelistele seostele ning nende komplekssele vastastikusele mõjule ÄKSi tekkes praegu ei olegi. Nagu enamikus varasemates uuringutes, ei näidatud ka meie uuringus kõikidel patsientidel täpselt ateroskleroosiliste muutuste ulatust koronarograafiliselt. Seetõttu jääb ebaselgeks, kas homotsüsteiinil on spetsiifiline lisaväärtus ateroskleroosilise naastu vulnereabluse suurendamises või on see osaks koronaarskleroosi dünaamiliselt muutuvast biokeemilis-morfoloogilises kompleksis, milles ÄKSi tekkimise eelduseks on aterogeensete ja tromboogeensete/põletikuliste markerite tasakaalu häire. Arvatavalt on praegune ebaselgus hüperhomotsüsteineemia kui ÄKSi riskiteguri tõlgendamisel osaliselt tingitud ka metodoloogilistest erinevustest seniste uuringute korraldamises, eaga muutuvat seostest riskitegurite vahel ja hüperhomotsüsteineemiat põhjustavate geneetiliste mutatsioonide erinevast levimusest (8, 10).

Uuring oli osa TÜ biokeemia instituudi ja TÜ kardioloogiakliiniku jätkuvast ühisprojektist "ASSER", mille kompleksne areng toob tulevikus kindlasti rohkem selgust ka homotsüsteiini puudutavate küsimuste kohta.

## Kokkuvõte

Homotsüsteiini sisaldus oli ÄKS-patsientidel oluliselt suurem kui kontrollrühmal ning seostus normotensioonilistel patsientidel uue ägeda koronaarsündmuse

tekkega. Hüpertooniatõvega patsientidel puudusid seosed homotsüsteiini ja uue ÄKSi vahel. Suure tõenäosusega on kaasuv hüpertooniatõbi ise nii tugev riskitegur, et Hcy mõju ei tulnud esile.

Täname Tartu Ülikooli Kliinikumi verekeskust uue analüüsimetoodika väljatöötamiseks vajaliku vere eest. Tööd on toetanud ETF (grant nr 4442 ja 5327).

### Kirjandus

1. Muda P, Teesalu R, Zilmer M. Hüperhomotsüsteineemia – uus haiguste riskifaktor. *Eesti Arst* 2000;(6):303–9.
2. Bolander-Gouaille C. Focus on homocysteine and the vitamins involved in its metabolism. France: Springer Verlag France; 2002.
3. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PE, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine level and mortality in patients with acute coronary syndrome. *NEJM* 1997;337:230–6.
4. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *JACC* 1999;34:890–911.
5. Stubbs P, Al-Obaidi M, Conroy M, Collinson P, Graham I, Noble M. Effect of plasma homocysteine concentration on early and late events in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;102:605–10.
6. Omland T, Samuelsson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Christensen B, Caidahl, K. Serum homocysteine concentration as a indication of survival in patients with acute coronary syndrome. *Arch Int Med* 2000;160:1834–40.
7. Al-Obaidi M, Philippou H, Stubbs P, Adami A, Amersei R, et al. Relations between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;10:372–7.
8. Sharabi Y, Doolman R, Rosenthal T, Grossman, E, Rachima-Maoz C, Nussinovitch N, Sela B. Homocysteine levels in hypertensive patients with a history of cardiac or cerebral atherothrombotic events. *Am J Hypertension* 1999;12:766–71.
9. Aronow W, Ahn C. Increased homocysteine is an independent predictor of new coronary events in older persons. *Am J Cardiol* 2000;86:346–7.
10. Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation* 2001;103:3062.

### Summary

#### Homocysteine in patients with acute coronary syndrome

The aim of the study was to evaluate prevalence of hyperhomocysteinemia (HtHcy) in patients with acute coronary syndrome (ACS, incl. acute myocardial infarction and unstable angina) and in controls. We also estimated the role of homocysteine (Hcy) as a risk factor for new acute coronary events. Consecutive patients (N = 107) with ACS were recruited. Eleven patients were excluded from the study due to concomitant malignant tumors or renal insufficiency. The Hcy was  $12.2 \pm 5.2$   $\mu\text{mol/L}$  in patients with ACS and  $8.3 \pm 2.7$   $\mu\text{mol/L}$  in controls ( $p < 0.0001$ ). The HtHcy was defined as median value of Hcy (11.1  $\mu\text{mol/L}$ ) in the ACS group. The Hcy values of patients with HtHcy had significantly higher values of creatinine, uric acid

and triglycerides. Patients with recurrent ACS (new acute coronary event in a patient with a history of previous myocardial infarction) were not different from the Hcy values of patients with the first ACS. There was no relationship between Hcy and a new acute coronary event in patients with concomitant hypertension. Normotensive ACS patients with a recurrent acute coronary event had significantly higher values of Hcy than patients with the first ACS.

We conclude that homocysteine has an impact on a new acute coronary event in normotensive patients. In hypertensive patients hyperhomocysteinemia seems to have no clear role in a new acute coronary event.

Piibe.Muda@kliinikum.ee