

Миљковић Душан,  
Костић Надица

Дом здравља Варварин,  
Здравствени центар Крушевац, Србија

## Ниво и корелација хомоцистеина, серумских липида и С реактивног протеина у болесника са преболелим инфарктом миокарда и ангином пекторис

### Сажетак

#### Кључне речи:

хомоцистеин,  
хиперхомоцистеинија,  
серумски липиди,  
С реактивни протеин,  
инфаркт миокарда,  
ангина пекторис

**Увод.** Досадашња испитивања су показала да је хиперхомоцистеинија независан фактор ризика за атеросклерозу и коронарну болест.

**Циљ рада.** Одредити ниво хомоцистеина (*Hcy*) у серуму болесника са преболелим инфарктом миокарда и ангином пекторис и утврдити повезаност хомоцистеина, серумских липида и С реактивног протеина (*CRP*).

**Метод.** Испитивањем је обухваћено 36 болесника са преболелим инфарктом миокарда (62,38±8,12 год.), 25 болесника са ангином пекторис (60,04±9,98 год.) и 21 здрава особа као контролна група (46,85±9,77 год.). Хомоцистеин је одређиван методом хемилуминисценције на имунохемијском анализатору *Immulite 1000*. Укупни холестерол, *HDL* холестерол и триглицериди одређивани су стандардним методима на анализатору *Erba*; *CRP* је одређиван методом турбидиметрије.

**Резултати.** Просечна концентрација хомоцистеина у болесника са преболелим инфарктом је 13,42±3,23  $\mu\text{mol/L}$ , болесника са ангином пекторис 13,96±8,02  $\mu\text{mol/L}$  и особа контролне групе 9,74±2,55  $\mu\text{mol/L}$ . Постоји високо сигнификантна разлика у нивоу хомоцистеина болесника са инфарктом и контролне групе ( $t=4,38$ ;  $p<0,01$ ) и сигнификантна разлика у нивоу болесника са ангином и контролне групе ( $t=2,266$ ;  $p<0,05$ ). Не постоји значајна разлика у нивоу *Hcy* између болесника са инфарктом и ангином ( $t=0,32$ ;  $p>0,05$ ). Повишене вредности хомоцистеина  $>14,0 \mu\text{mol/L}$  имала су 30,5% болесника са инфарктом, 36,0% болесника са ангином и 4,7% особа контролне групе. Постоји значајна разлика у учесталости повишених вредности хомоцистеина између болесника са инфарктом и контролне групе ( $\chi^2=13,83$ ;  $p<0,05$ ) и болесника са ангином и контролне групе ( $\chi^2=15,58$ ;  $p<0,01$ ). Нема значајне разлике у учесталости хиперхомоцистеиније између болесника са инфарктом миокарда и ангином пекторис ( $\chi^2=0,19$ ;  $p>0,05$ ).

Није било значајне разлике у концентрацијама холестерола, *LDL* холестерола и триглицерида између болесника са инфарктом и контролне групе. Постоји значајна разлика у нивоу *HDL* холестерола између болесника са инфарктом и контролне групе ( $t=5,30$ ;  $p<0,01$ ). Нема значајне разлике у нивоу холестерола, *HDL* и *LDL* холестерола и триглицерида између болесника са ангином и контролне групе. Просечна концентрација *CRP* код болесника са инфарктом је 12,63±17,61  $\text{mg/L}$ , болесника са ангином 7,41±17,05  $\text{mg/L}$  и контролне групе 1,71±1,82  $\text{mg/L}$ . Постоји статистички високо сигнификантна разлика у концентрацијама између болесника са инфарктом и контролне групе ( $t=2,78$ ;  $p<0,01$ ). Не постоји значајна разлика између нивоа *CRP* у болесника са инфарктом и ангином ( $t=1,16$ ;  $p>0,05$ ) и ангином и контролном групом ( $t=1,45$ ;  $p>0,05$ ).

Корелација нивоа хомоцистеина и холестерола у болесника са инфарктом постоји, позитивна је и није значајна ( $r=0,14$ ;  $p>0,05$ ). Корелација нивоа хомоцистеина и *LDL* постоји, позитивна је и није значајна ( $r=0,19$ ;  $p>0,05$ ). Корелација нивоа хомоцистеина и *HDL* холестерола постоји, негативна је и статистички је значајна ( $r=-0,326$ ;  $p<0,05$ ). Код болесника са ангином пекторис постоји значајна и позитивна повезаност између хомоцистеина и *LDL* холестерола ( $r=0,41$ ;  $p<0,05$ ). Не постоји корелација између нивоа хомоцистеина и *CRP* у болесника са инфарктом и ангином.

**Закључак.** Болесници са инфарктом миокарда имали су значајно виши ниво хомоцистеина и значајно већу учесталост хиперхомоцистеинемије у односу на контролну групу здравих особа, што указује на значај хомоцистеина у настанку коронарне артеријске болести.

## Увод

Мекили (*McCully*)<sup>1</sup> је 1969. године први саопштио да повећана концентрација хомоцистеина (*Hcy*) у плазми може да изазове атеросклеротско обољење крвних судова. Вилкен и Вилкен (*Wilcken i Wilcken*)<sup>2</sup> су 1976. године показали да је концентрација хомоцистеин-цистеин дисулфида, после оптерећења метионином, нешто већа код болесника са коронарном болешћу него код здравих испитаника, што представља први доказ о повезаности умерене хиперхомоцистеинемије (*HHcy*) и болести крвних судова<sup>3</sup>.

Новија истраживања су пружила несумњиве доказе да је *HHcy* независан фактор ризика за атеросклерозу и њене клиничке манифестације. Контролисаним клиничким и проспективним студијама показано је да је умерени пораст нивоа *Hcy* у крвној плазми независан фактор ризика за атеросклерозу, која погађа коронарне, церебралне и периферне артерије<sup>4</sup>.

Преваленција *HHcy* код болесника са цереброваскуларним обољењима је око 40%-48%, болесника са периферним артеријским обољењима 19%-28%, болесника са обољењима коронарних артерија око 15%-30% и болесника у терминалном стадијуму бубрежне инсуфицијенције у 85%-90%<sup>4,5</sup>. Преваленција *HHcy* у општој популацији је 1,43% а умерена *HHcy* среће се у 5%-7% опште популације<sup>4,6,7</sup>.

Хомоцистеин има релативни ризик за настанак акутног инфаркта миокарда 1,5 као и триглицериди; *CRP* има релативни ризик 2,5 а највећи релативни ризик 5 има комбинација *hs-CRP*+укупни холестерол/*HDL* холестерол<sup>8</sup>. Концентрација *Hcy* с ниским ризиком је 0-6,3  $\mu\text{mol/L}$ , повећаним ризиком 6,3-10  $\mu\text{mol/L}$  и високим ризиком ниво  $> 10 \mu\text{mol/L}$ ; *Hcy*  $> 12 \mu\text{mol/L}$  удвостручују ризик од инфаркта миокарда<sup>9</sup>.

Ризик за појаву инфаркта миокарда или шлога повећава се за 6-7% при порасту концентрације за 1  $\mu\text{mol/L}$ . Код концентрације *Hcy* изнад 18,6  $\mu\text{mol/L}$  чинилац преваге је 2,43 за акутни инфаркт миокарда а 2,53 за цереброваскуларни догађај<sup>4</sup>. Процењено је да повећање нивоа *Hcy* у крви од 5  $\mu\text{mol/L}$ , повећава ризик за настанак коронарне болести 1,3 пута код мушкараца и 1,4 пута код жена<sup>5</sup>. Пораст нивоа *Hcy* за 5  $\mu\text{mol/L}$  повезан је са 60% код мушкараца до 80% код жена, већим ризиком за коронарну болест и са 50% већим ризиком за цереброваскуларно обољење, код оба пола<sup>10</sup>. Свако повећање укупног *Hcy* у плазми за 5  $\mu\text{mol/L}$  повећава ризик од кардиоваскуларних компликација за 50%, а свако повећање концентрације *Hcy* за 10  $\mu\text{mol/L}$  повећава ризик од развоја леталних кардиоваскуларних компликација<sup>11</sup>.

Хомоцистеин (*Hcy*) је тиолна алфа аминокиселина која садржи сумпор, не налази се нормално у храни и у организму се ствара из есенцијалне аминокиселине метионина. Не налази се у природним протеинима, јер не постоји *DNK* код за ову аминокиселину. Целокупни *Hcy* у организму настаје из метаболизма есенцијалне аминокиселине метионина. Налази се на раскрсници пута трансулфурације којим се метионин преводи у цистеин и пута реметилације ове аминокиселине у метионин<sup>5,12</sup>. *HHcy* настаје као последица смањене активности ензима који учествују у метаболизму *Hcy*, редуктазе 5-метилтетрахидрофолата, синтазе метионина и бета-синтазе цистатиона. Смањена активност ових ензима последица је смањене концентрације витамина  $B_6$ ,  $B_{12}$  и фолне киселине које су кофактори ових ензима.

Доказано је да продужена експозиција ендотелијалних ћелија високим концентрацијама *Hcy* доводи до прогресивног опадања у биоактивности потентног вазодилатора и антитромботичног медијатора азот-

моноксида ( $NO$ )<sup>5,13</sup>. Повећана концентрација  $Hcy$  блокира активност ензима диетил-диамино-хидролазе у ендотелним ћелијама крвних судова, који разграђује асиметрични диметиларгинин до  $L$ -цитрулина и диметил-амин. Асиметрични диметиларгинин је најзначајнија ендогена супстанција која блокира синтезу азотног оксида- $NO$ , а смањено стварање азотног оксида има кључну улогу у започињању процеса атеросклерозе<sup>11</sup>. Хиперхомоцистеинемија потенцира експресију  $TNF-\alpha$  (*Tumor necrosis factor alpha*) у коронарним артеријама. Последица тога је и усходна регулација индуцибилне  $NO$  синтетазе и  $NAD(P)H$  оксидазе, а затим настанак оксидативног стреса<sup>14</sup>.

Доказано је да  $Hcy$  повећава аутооксидацију  $LDL$  холестерола узрокујући знатно јаче везивање липопротеина за фибрин, што може да објасни проатерогена и протромбогена својства  $Hcy$ . Претпоставља се да  $Hcy$  стимулише процес тромбозе смањујући активност протеина  $C$  и инхибишући лучење и процесовање фон Вилебрандовог (*von Willebrand*) фактора<sup>3,15</sup>.

Умерена  $HHcy$  је општеприхваћен фактор ризика за настанак венске тромбоемболије. Ипак, њена улога код атеросклеротичне васкуларне болести још увек није јасно дефинисана<sup>16</sup>.

## Циљ рада

Циљ рада је био да се одреди концентрација хомоцистеина у серуму болесника са преболелим инфарктом миокарда и болесника са ангином пекторис, и да се испитата значај хомоцистеина у патогенези коронарне болести и утврди однос и повезаност хомоцистеина према другим факторима ризика за исхемијску болест срца, укупном холестеролу,  $HDL$  и  $LDL$  холестеролу, триглицеридима и  $C$  реактивном протеину ( $CRP$ ).

## Метод

Испитивањем су обухваћена укупно 82 испитаника, 36 болесника са преболелим инфарктом миокарда ( $62,38 \pm 8,12$  година), 10 (27,8%) жена и 26 (72,2%) мушкараца, 25 болесника са ангином пекторис ( $60,04 \pm 9,97$  год.), 15 (60%) жена и 10 (40%) мушкараца и 21 здрава особа као контролна група ( $46,85 \pm 9,77$  год.). Код свих испитаника, у серуму су одређиване концентрације хомоцистеина, укупног холестерола,  $HDL$  и  $LDL$  холестерола, концентрације триглицерида и  $C$  реактивног протеина ( $CRP$ ). Испитивање је обављено у Здравственом центру Крушевац у периоду од фебруара до маја 2009. године.

Хомоцистеин је одређиван методом хемилуминисценције на имунохемијском анализатору *Immulite 1000*. Узорковање серума је вршено првих 6 сати по пријему на одељење. Референтне вредности су  $5-14 \mu mol/L$ . Укупни холестерол,  $HDL$  холестерол и триглицериди одређивани су стандардним методима на анализатору *ERBA* са реагенсима *BioSystems*. Референтне вредности су за укупни холестерол до  $5,18 mmol/L$ , триглицерида до  $1,9 mmol/L$  и  $HDL$  холестерола  $0,78-1,8 mmol/L$ ;  $LDL$  холестерол, индекс укупни холестерол/ $HDL$  холестерол и индекс атеросклерозе ( $LDL/HDL$  холестерол) одређени су рачунски. Референтне вредности су за ниво  $LDL$  холестерола до  $3,0 mmol/L$ , индекс укупни холестерол/ $HDL$  холестерол  $< 4$  и индекс  $LDL$  холестерол/ $HDL$  холестерол  $< 2,5$ ;  $CRP$  је одређиван методом турбидиметрије са референтним вредностима до  $5,0 mg/L$ .

Поред ових анализа код свих болесника, ради дијагностике и искључивања акутне некрозе миокарда, одређивани су и нивои тропонина I ултра, укупне креатин киназе ( $CK$ ), изоензима  $CK-MB$ , лактат дехидрогеназе ( $LDH$ ) и аспаргат аминотрансферазе ( $AST$ ). Тропонин I ултра одређиван је методом хемилуминисценције на имунохемијском анализатору *CENTAUR (SIMENS)*, а ензими  $CK$ ,  $CK-MB$ ,  $LDH$  и  $AST$  одређивани су стандардним методима на анализатору *ERBA* са реагенсима *BioSystems*. Референтне вредности су за тропонин  $< 0,07 ng/ml$ ,  $CK$   $38-174 U/L$ ,  $LDH$   $207-414 U/L$ ,  $AST$  до  $40 U/L$  и  $CK-MB$  до  $24 U/L$ .

У статистичкој анализи коришћени су дескриптивни методи, средње вредности, мере варијабилитета, табеларни и графички приказ. Запажене разлике у

фреквенцијама параметријских обележја мерене су Студентовим  $t$ -тестом, а при анализи непараметријских обележја  $\chi^2$  тестом. При анализи могуће повезаности и зависности концентрација, израчунаван је коефицијент корелације.

## Резултати

Просечна концентрација  $Hcy$  у болесника с преболелим инфарктом миокарда износила је  $13,42 \pm 3,23 \mu mol/L$  а у контролној групи  $9,74 \pm 2,55 \mu mol/L$  ( $t=4,386$ ;  $p<0,01$ ).

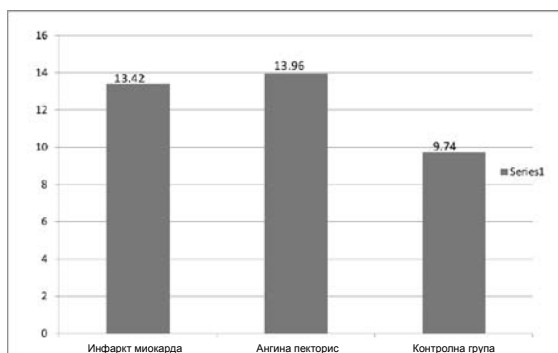
Болесници с преболелим инфарктом били су значајно старији од здравих особа контролне групе ( $t=6,47$ ;  $p<0,01$ ), (табела 1).

**Табела 1.** Године живота и концентрације хомоцистеина, серумских липида и С реактивног протеина у болесника са преболелим инфарктом миокарда

П а р а м е т р и	Болесници са инфарктом миокарда (N=36)		Контролна група (N=21)		t	p
	X	SD	X	SD		
Године живота	62,4	7,9	46,9	9,8	6,47	<0,01
Хомоцистеин ( $\mu\text{mol/L}$ )	13,42	3,23	9,74	2,55	4,38	<0,01
Укупни холестерол ( $\text{mmol/L}$ )	5,49	1,15	6,02	1,30	1,58	>0,05
HDL холестерол ( $\text{mmol/L}$ )	1,00	0,22	1,32	0,18	5,30	<0,01
LDL холестерол ( $\text{mmol/L}$ )	3,60	0,83	4,00	0,95	1,62	>0,05
Триглицериди ( $\text{mmol/L}$ )	2,26	1,39	2,08	1,18	0,48	>0,05
Укупни холестерол/HDL холестерол	5,60	1,60	4,75	0,92	2,19	<0,05
LDL холестерол/HDL холестерол	3,71	1,30	3,18	0,80	1,64	>0,05
С реактивни протеин ( $\text{mg/L}$ )	12,63	17,61	1,71	1,82	2,78	<0,01

Жене с преболелим инфарктом миокарда имале су већу концентрацију  $Hcy$  ( $13,96 \pm 3,16 \mu\text{mol/L}$ ) од мушкараца ( $13,21 \pm 3,24 \text{mmol/L}$ ) ( $t=0,60$ ;  $p>0,05$ ). Просечна старост жена са инфарктом била је  $67,7 \pm 6,5$  год. а мушкараца  $60,5 \pm 7,4$  год. Жене су биле значајно старије од мушкараца ( $t=2,498$ ;  $p<0,05$ ), чиме се може објаснити већа концентрација  $Hcy$  код жена.

Просечна концентрација  $Hcy$  у болесника са ангином пекторис износила је  $13,96 \pm 8,02 \mu\text{mol/L}$  и већа је од просечне концентрације  $Hcy$  код болесника са инфарктом миокарда ( $t=0,32$ ;  $p>0,05$ ), (графикон 1).



**Графикон 1.** Ниво хомоцистеина у болесника са преболелим инфарктом миокарда

Није било значајне разлике у старости између болесника са инфарктом и болесника са ангином пекторис ( $t=0,93$ ;  $p>0,05$ ). Просечна концентрација  $Hcy$  болесника

са ангином пекторис била је значајно већа у односу на контролну групу ( $t=2,26$ ;  $p>0,05$ ). И ови болесници су били значајно старији од здравих особа контролне групе ( $t=4,63$ ;  $p<0,01$ ), (табеле 2 и 3).

**Табела 2.** Године живота и концентрације хомоцистеина, серумских липида и С реактивног протеина у болесника са ангином пекторис

П а р а м е т р и	Болесници са ангином пекторис (H=25)		Контролна група (H=21)		t	p
	X	SD	X	SD		
Године живота	60	9,9	46,8	9,8	4,63	<0,01
Хомоцистеин ( $\mu\text{mol/L}$ )	13,96	8,02	9,74	2,55	2,27	<0,05
Укупни холестерол ( $\text{mmol/L}$ )	5,59	1,42	6,02	1,30	1,03	>0,05
HDL холестерол ( $\text{mmol/L}$ )	1,19	0,38	1,32	0,18	1,43	>0,05
LDL холестерол ( $\text{mmol/L}$ )	3,41	1,11	4,00	0,95	1,88	>0,05
Триглицериди ( $\text{mmol/L}$ )	2,17	1,10	2,08	1,18	0,73	>0,05
Укупни холестерол/HDL холестерол	5,03	1,35	4,75	0,92	0,78	>0,05
LDL холестерол/HDL холестерол	2,98	0,94	3,18	0,80	0,74	>0,05
С реактивни протеин ( $\text{mg/L}$ )	7,41	17,05	1,71	1,82	1,49	>0,05

**Табела 3.** Године живота и концентрације хомоцистеина, серумских липида и С реактивног протеина у болесника са преболелим инфарктом миокарда и ангином пекторис

П а р а м е т р и	Болесници са инфарктом миокарда (H=36)		Болесници са ангином пекторис (H=25)		t	p
	X	SD	X	SD		
Године живота	62,4	7,9	60,0	9,9	0,93	>0,05
Хомоцистеин ( $\mu\text{mol/L}$ )	13,42	3,23	13,96	8,02	0,32	>0,05
Укупни холестерол ( $\text{mmol/L}$ )	5,49	1,15	5,59	1,42	1,07	>0,05
HDL холестерол ( $\text{mmol/L}$ )	1,00	0,22	1,19	0,38	2,09	<0,05
LDL холестерол ( $\text{mmol/L}$ )	3,60	0,83	3,40	1,11	0,75	>0,05
Триглицериди ( $\text{mmol/L}$ )	2,26	1,39	2,17	1,10	0,27	>0,05
Укупни холестерол/HDL холестерол	5,60	1,60	5,03	1,35	1,51	>0,05
LDL холестерол/HDL холестерол	3,71	1,30	2,98	0,94	2,51	<0,05
С реактивни протеин ( $\text{mg/L}$ )	12,63	17,61	7,41	17,05	1,16	>0,05

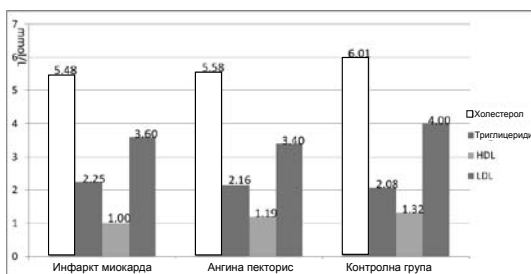
Ниво  $H_{cy}$  код жена са ангином пекторис био је  $13,87 \pm 9,71 \mu\text{mol/L}$  а мушкараца  $14,10 \pm 4,38 \mu\text{mol/L}$  ( $t=0,069$ ;  $p>0,05$ ). Просечна старост жена са ангином пекторис је  $58,8 \pm 10,44$  год. а мушкараца  $61,9 \pm 8,93$  год. ( $t=0,74$ ;  $p>0,05$ ).

Просечна концентрација  $H_{cy}$  код жена коронарних болесника, укупно болесници са инфарктом миокарда и ангином пекторис, била је  $13,90 \pm 7,80 \mu\text{mol/L}$ , а мушкараца  $13,42 \pm 3,76 \mu\text{mol/L}$  ( $t=0,28$ ;  $p>0,05$ ).

Жене са коронарном болешћу, посматрано укупно инфаркт миокарда и ангина пекторис, биле су старије од мушкараца и имале су просечно  $62,12 \pm 10,12$  година а мушкарци  $60,89 \pm 7,90$  година ( $t=0,05$ ;  $p>0,05$ ). Истраживања су показала да је концентрација укупног  $H_{cy}$  код мушкараца за 25% већа него код жена пре менопаузе. Ова разлика се смањује после менопаузе, али никад не нестаје. Нешто веће просечне концентрације  $H_{cy}$  код жена са инфарктом миокарда и посматрано укупно са инфарктом и ангином, у односу на мушкарце, последица је веће старости жена у односу на мушкарце, што је у сагласности са познатим физиолошким факторима који утичу на ниво хомоцистеина, а то су старост, пол и начин живота<sup>3</sup>.

Повишене вредности изнад референтних ( $>14,0 \mu\text{mol/L}$ ) имало је 30,5% болесника са инфарктом, 36,0% са ангином пекторис и 4,7% из контролне групе. Постоји статистички високо сигнификантна разлика у учесталости повишених вредности  $H_{cy}$  између болесника са инфарктом миокарда и контролне групе ( $\chi^2=13,83$ ;  $p<0,01$ ) и болесника са ангином пекторис и контролне групе ( $\chi^2=15,59$ ;  $p<0,01$ ). Нема значајне разлике у учесталости повишених вредности  $H_{cy}$  између болесника са инфарктом и болесника са ангином пекторис ( $\chi^2=0,19$ ;  $p>0,05$ ). Повишене вредности изнад  $14,0 \mu\text{mol/L}$  имало је 28,0% жена и 36,1% мушкараца са коронарном болешћу, посматрано укупно болесници са инфарктом миокарда и ангином пекторис ( $\chi^2=1,01$ ;  $p>0,05$ ).

Концентрације укупног холестерола, триглицерида и  $LDL$  холестерола код болесника с преболелим инфарктом миокарда и особа контролне групе, нису се значајно разликовале. Ниво  $HDL$  холестерола у болесника са инфарктом био је значајно нижи од контролне групе ( $t=5,3$ ;  $p<0,01$ ) (графикон 2).



**Графикон 2.** Ниво серумских липида у болесника са преболелим инфарктом миокарда и ангином пекторис

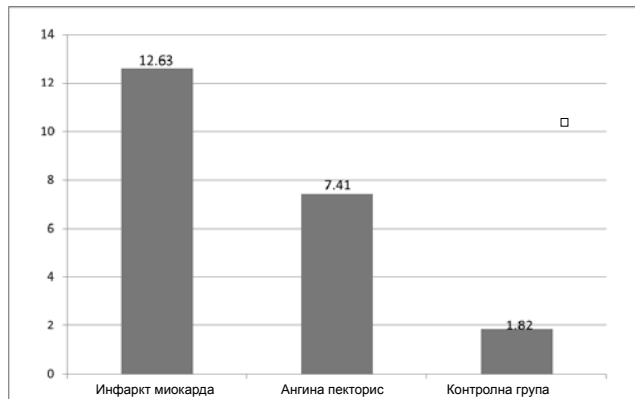
Треба истаћи да су просечне концентрације укупног холестерола и  $LDL$  холестерола у особа контролне групе биле веће него у болесника са инфарктом, а да је ниво триглицерида, иако није био значајно нижи у односу на болеснике са инфарктом, био изнад референтних вредности. Тестирајући вредности индекса, укупни холестерол/ $HDL$  холестерол није нађена значајна разлика између болесника са инфарктом миокарда и ангином пекторис ( $t=1,51$ ;  $p>0,05$ ) и болесника са ангином пекторис и особа контролне групе ( $t=0,78$ ;  $p>0,05$ ), док су болесници са инфарктом имали значајно већу вредност индекса укупни холестерол/ $HDL$  холестерол у односу на особе контролне групе ( $t=2,19$ ;  $p<0,05$ ). Вредност односа  $LDL$  холестерол/ $HDL$  холестерол болесника с преболелим инфарктом миокарда није се значајно разликовао од вредности односа у особа контролне групе ( $t=1,64$ ;  $p>0,05$ ).

Концентрације укупног холестерола, триглицерида и  $LDL$  холестерола болесника са инфарктом миокарда и ангине пекторис, нису се значајно разликовале. Концентрација  $HDL$  холестерола била је значајно нижа у болесника са инфарктом у односу на болеснике са ангином ( $t=2,09$ ;  $p<0,05$ ). Вредност индекса  $LDL$  холестерол/ $HDL$  холестерол код болесника са инфарктом била је значајно већа него у болесника са ангином пекторис ( $t=2,512$ ;  $p<0,05$ ). Вредност индекса укупни холестерол/ $HDL$  холестерол код болесника са инфарктом миокарда била је већа него у болесника са ангином пекторис, али то статистички није значајно ( $t=1,35$ ;  $p<0,05$ ).

Испитујући постојање корелације између нивоа  $H_{cy}$  и односа укупни холестерол/ $HDL$  холестерол, показано је да постоји позитивна и значајна корелација између нивоа  $H_{cy}$  и односа укупни холестерол/ $HDL$  холестерол код болесника са инфарктом миокарда ( $r=0,351$ ;  $p<0,05$ ) а да не постоји значајна корелација између нивоа  $H_{cy}$  и овог индекса у болесника са ангином пекторис ( $t=0,062$ ;  $p>0,05$ ) и у контролној групи ( $r=0,10$ ;  $p>0,05$ ).

Просечне концентрације  $CRP$  код болесника са инфарктом су биле  $12,63 \pm 17,61 \text{ mg/L}$ , болесника са ангином  $7,41 \pm 17,05 \text{ mg/L}$  и контролне групе  $1,71 \pm 1,82 \text{ mg/L}$ . Постоји статистички високо сигнификантна разлика у концентрацијама  $CRP$  између болесника са инфарктом и контролне групе ( $t=2,78$ ;  $p<0,01$ ). Не постоји значајна разлика између нивоа  $CRP$  у болесника са инфарктом и ангином пекторис ( $t=1,16$ ;  $p>0,05$ ) и ангином пекторис и контролном групом ( $t=1,45$ ;  $p>0,05$ ). Повишене вредности  $CRP$  изнад  $5,0 \text{ mg/L}$ , код болесника са инфарктом имала су 52,8% болесника, код болесника са ангином 16,0%, а код особа контролне групе 4,7%. Постоји статистички високо сигнификантна разлика у учесталости повишеног нивоа  $CRP$  између болесника са инфарктом миокарда и контролне групе ( $\chi^2=15,3$ ;  $p<0,01$ ) и између болесника са инфарктом и ангином ( $\chi^2=12,02$ ;  $p<0,01$ ). Не постоји значајна разлика у учесталости повишеног нивоа  $CRP$

(>5,0 mg/L) између болесника са ангином пекторис и контролне групе ( $\chi^2=2,28$ ;  $p>0,05$ ), (графикон 3).



**Графикон 3.** Ниво С реактивног протеина у болесника са преболелим инфарктом миокарда и ангином пекторис

Потврђено је да висок ниво *CRP* и низак ниво *HDL* холестерола имају већи ризик за настанак инфаркта миокарда од високог *LDL* холестерола и ниског *CRP*.

Болесници са преболелим инфарктом имали су 58,3% артеријску хипертензију, а болесници са ангином пекторис 56,0% ( $\chi^2=0,10$ ;  $p>0,05$ ).

Корелација нивоа *Hcy* и укупног холестерола у болесника са инфарктом миокарда постоји, позитивна је и није значајна ( $r=0,14$ ;  $p>0,05$ ). Корелација нивоа *Hcy* и *LDL* холестерола постоји, позитивна је и није значајна ( $r=0,19$ ;  $p>0,05$ ). Корелација нивоа *Hcy* и триглицерида постоји, негативна је, није значајна ( $r=-0,14$ ;  $p>0,05$ ). Корелација нивоа *Hcy* и индекса *LDL* холестерол/*HDL* холестерол постоји, позитивна је и није значајна ( $r=0,20$ ;  $p>0,05$ ). Корелација нивоа *Hcy* и *HDL* холестерола постоји, негативна је и статистички је значајна ( $r=-0,326$ ;  $p<0,05$ ). Не постоји корелација између нивоа *Hcy* и нивоа *CRP* у болесника са инфарктом миокарда. Постоји позитивна повезаност и значајна корелација између нивоа *Hcy* и *CRP* у контролној групи ( $r=0,376$ ;  $p<0,01$ ) (табела 4).

**Табела 4.** Вредности коефицијената корелације између нивоа хомоцистеина, серумских липида и *CRP* у болесника са инфарктом миокарда и ангином пекторис

П а р а м е т р и	Болесници са инфарктом миокарда		Болесници са ангином пекторис		Болесници са инфарктом и ангином	
	r	p	r	p	r	p
<i>Hcy</i> : холестерол	0,145	>0,05	0,258	>0,05	0,212	>0,05
<i>Hcy</i> : <i>LDL</i> холестерол	0,194	>0,05	0,412	<0,05	0,326	<0,01
<i>Hcy</i> : <i>HDL</i> холестерол	-0,326	<0,05	-0,070	>0,05	-0,115	>0,05
<i>Hcy</i> : триглицериди	-0,147	>0,05	-0,173	>0,05	-0,142	>0,05
<i>Hcy</i> : холестерол / <i>HDL</i> холестерол	0,351	<0,05	0,062	>0,05	0,146	>0,05
<i>Hcy</i> : <i>LDL</i> холестерол/ <i>HDL</i> холестерол	0,203	>0,05	0,473	<0,05	0,270	>0,05
<i>Hcy</i> : <i>CRP</i>	-0,060	>0,05	>0,266	>0,05	0,146	>0,05

Код болесника са ангином пекторис постоји значајна и позитивна повезаност између *Hcy* и *LDL* холестерола ( $r=0,41$ ;  $p<0,05$ ) и између *Hcy* и индекса *LDL* холестерол/*HDL* холестерол ( $r=0,47$ ;  $p<0,05$ ). И код ових болесника постоји позитивна повезаност, која није статистички значајна, између *Hcy* и холестерола ( $r=0,258$ ;  $p>0,05$ ) и између *Hcy* и *CRP* ( $r=0,266$ ;  $p>0,05$ ).

Тестирана је повезаност скупно за болеснике са инфарктом миокарда и ангином пекторис и нађена је значајна корелација између *Hcy* и *LDL* cholesterol ( $r=0,326$ ;  $p<0,01$ ) и *Hcy* и индекса *LDL* холестерол/*HDL* холестерол ( $r=0,27$ ;  $p<0,05$ ). Постоји позитивна, без статистичке значајности, повезаност између *Hcy* и холестерола ( $r=0,212$ ;  $p>0,05$ ) и негативна повезаност, која није статистички значајна, између *Hcy* и *HDL* холестерола ( $r=-0,115$ ;  $p>0,05$ ).

Концентрације маркера срчане некрозе биле су у границама референтних вредности и нису показивеле знаке акутне некрозе миокарда.

## Дискусија

Бројне епидемиолошке студије су показале да је висока концентрација *Hcy* (>100  $\mu\text{mol/L}$ ) у плазми независан фактор ризика за настанак атеросклерозе и коронарне артеријске болести, док су друге студије откриле умерено повишене вредности *Hcy* (15-20  $\mu\text{mol/L}$ ) код болесника са коронарном болешћу<sup>7,17</sup>. Неспорно је да високе концентрације *Hcy* изазивају настанак атеросклерозе и коронарну болест. Мање се зна о значају умерене *HHcy* у патогенези атеросклерозе и настанку коронарне болести.

Доказано је да *Hcy* има токсични ефекат на ендотелне ћелије и да је оштећењем ендотелних ћелија омогућено боље продирање *LDL* холестерола у субендотелни простор. Потврђено је да је *HHcy* > 100  $\mu\text{mol/L}$  удружена с прераном тромбозом и атеросклерозом. Студије су показале да ови болесници имају ендотелну дисфункцију и оксидативни стрес, али за сада није довољно разјашњено како она утиче на ендотелну функцију<sup>12</sup>.

Наши резултати су показали да је просечан ниво *Hcy* код болесника с преболелим инфарктом миокарда у опсегу нормалних вредности и да је нешто изнад пожељних, <11,4  $\mu\text{mol/L}$  за мушкарце и <10,4  $\mu\text{mol/L}$  за жене, јер се сматра да изнад ових нивоа *Hcy* повећава ризик за појаву кардиоваскуларних болести.

Резултати су показали да је просечан ниво *Hcy* код болесника са инфарктом и ангином пекторис значајно већи од просечног нивоа у контролној групи. Постојање статистички значајно веће концентрације *Hcy* и значајно већа учесталост повишених вредности изнад референтних (>14  $\mu\text{mol/L}$ ) код болесника са инфарктом миокарда и ангином пекторис у односу на контролну групу здравих

особа, указује на значај умерене *HHcy* у патогенези коронарне атеросклерозе и настанак исхемијске болести срца. У прилог томе говоре и чињенице да се ниво укупног холестерола, *LDL* холестерола и триглицерида није статистички значајно разликовао између болесника са преболелим инфарктом миокарда и контролне групе, већ је ниво укупног холестерола и *LDL* холестерола, у контролној групи, био и већи од нивоа у болесника са инфарктом миокарда, док је ниво триглицерида, иако нешто нижи од нивоа у болесника са инфарктом, био изнад нормалних вредности. Резултати су даље показали постојање значајне разлике између болесника са инфарктом и контролне групе, у концентрацијама *Hcy*, *HDL* холестерола и *CRP*, и указују на њихов значај као фактора ризика у патогенези атеросклерозе и коронарне болести. Ако посматрамо само болеснике са инфарктом и ангином пекторис, болесници са ангином су имали виши ниво и већу инциденцију *HHcy* од болесника са инфарктом, што показује да на атеросклерозу коронарних артерија и настанак инфаркта утичу и други фактори ризика, а да је *Hcy* само један од синергијских фактора у том процесу. Доказано је да комбинација фактора ризика повећава могућност настанка дисфункције ендотела и експоненцијално повећава ризик за настанак и инциденцију инфаркта миокарда. Статистички значајна разлика у посматраним параметрима, између болесника са инфарктом и ангином, постоји у концентрацијама *HDL* холестерола и индекса *LDL/HDL* холестерол, тако да се ниска концентрација *HDL* холестерола показала као најзначајнији фактор ризика за настанак инфаркта миокарда у наших испитаника. Треба имати у виду чињеницу да су болесници са инфарктом миокарда и ангином пекторис били значајно старији од здравих особа контролне групе, што је један од ограничавајућих фактора у тумачењу резултата, јер је познато да се средња концентрација *Hcy* повећава са старењем. Међутим, ипак је просечна концентрација *Hcy* наших болесника, и са инфарктом и са ангином, била изнад просечних концентрација *Hcy* исте старосне популације здравих особа, старосног доба од 60 до 69 година, као референтних, које су износиле  $10,3 \pm 2,7 \mu\text{mol/L}$  за жене и  $9,9 \pm 2,1 \mu\text{mol/L}$  за мушкарце. Атеросклероза коронарних артерија је хроничан процес који напредује са старењем организма а који неки фактори ризика убрзавају изазивајући настанак исхемијске болести срца. Значајно виши ниво *Hcy* у болесника са инфарктом миокарда и ангином пекторис од нивоа контролне групе млађих здравих особа и виши ниво од референтних вредности здравих истог старосног доба, указује да је *Hcy* један од фактора акцелерације хроничног процеса атеросклерозе, што је потврђено већ постојањем испољених клиничких манифестација атеросклерозе, код наших испитаника, у виду инфаркта миокарда и ангине пекторис.

Наши налази су у сагласности са налазима велике проспективне студије која је обухватила 14.916 особа, која је трајала око 5 година и којом је потврђено да је умерена *HHcy* назависан предиктор за настанак инфаркта миокарда и да је, код особа са повећаним нивоом *Hcy* у плазми за 12% изнад нормалних концентрација, ризик за добијање инфаркта три пута већи<sup>4,18</sup>. То су потврдила и истраживања у девет европских центара на 750 болесника са атеросклеротским променама и 800 особа контролне групе и показала да је *HHcy* самосталан фактор ризика за атеросклерозу, сличан хиперхолестеролемији и пушењу дувана<sup>4,19</sup>.

Ротердамска студија, којом је обухваћено 7.983 старих испитаника, потврдила је такође да повишен ниво *Hcy* у серуму повећава ризик за кардиоваскуларне болести<sup>4,20</sup>.

Тасић и сарадници<sup>21</sup> су показали да болесници са хипертензијом и повишеним нивоом *Hcy* имају већи степен атеросклеротских промена и да постоји јасна корелација између нивоа серумског *Hcy*, распрострањености атеросклерозе и инциденције нових коронарних догађаја. Одређујући ниво *Hcy* код 25 болесника са коронарном болешћу, преболелим инфарктом, нестабилном и стабилном ангином, налазе просечан ниво *Hcy*  $10,8 \pm 0,7 \mu\text{mol/l}$  који је био значајно виши од нивоа контролне групе  $7,8 \pm 0,5 \mu\text{mol/L}$  али и нижи од нивоа *Hcy* наших болесника и са инфарктом и са ангином, што је, сматрамо, само последица знатно старије групе наших болесника. Познато је да се средња концентрација укупног *Hcy* повећава са старењем, тако да особе старије од 50 година имају, у зависности од популационе групе, просечно и до  $1,9 \mu\text{mol/L}$  виши ниво *Hcy* него млађе особе од ове критичне границе. Код жена је ова разлика још израженија и износи до  $2,2 \mu\text{mol/l}$ , а код мушкараца је  $1,6 \mu\text{mol/l}$ <sup>22</sup>.

Антонијевић и сарадници<sup>23</sup> су одређујући инциденцију и нивое *Hcy* код болесника са инфарктом миокарда млађих од 45 година и дефинисаном *HHcy* као нивоом изнад  $12 \mu\text{mol/L}$ , нашли значајну разлику између инциденције *HHcy* код болесника са инфарктом (44,8%) и инциденције у контролној групи (17,8%) као и значајну разлику између концентрација *Hcy* у болесника са инфарктом  $11,35 \mu\text{mol/L}$  и у контролној групи  $9,7 \mu\text{mol/L}$ .

Наши резултати су показали већи просечан ниво *Hcy* али је и група наших болесника била знатно старија. Већа инциденција *HHcy* од инциденције код наших болесника последица је дефинисања *HHcy* као нивоа *Hcy* изнад  $12 \mu\text{mol/l}$ . Учесталост *HHcy* код наших болесника са инфарктом била је 30,5%, а код болесника са ангином 36% али изнад нивоа од  $14 \text{mmol/L}$  колика је горња граница нормалних вредности наше методе. Инциденција *HHcy* која је већа за пет пута у односу на учесталост *HHcy* у општој популацији која постоји у 5% до 7%, јасно указује

на значај *ННсу* као фактора ризика за настанак коронарне болести.

Белетић и сарадници<sup>24</sup> су испитујући инциденцију *ННсу*, дефинисану као ниво *Нсу* изнад  $12 \mu\text{mmol/L}$ , и концентрацију *Нсу* код 86 болесника са инфарктом миокарда млађих од 45 година нашли инциденцију *ННсу* у 32,6% и просечан ниво *Нсу*  $10,4 \mu\text{mol/L}$ . И ова група болесника са преболелим инфарктом је имала мање просечне концентрације *Нсу* од наших болесника, али је била и знатно млађа. Инциденција *ННсу* је била слична нашим болесницима али је референтни ниво  $< 12 \mu\text{mol/L}$  био нижи од нашег  $14 \mu\text{mol/L}$ , па би и инциденција *ННсу* наших болесника, ако се узме ова граница, била знатно већа.

Иако су високе концентрације *Нсу* повезане са атеросклерозом и тромбоемболијама, основни механизам који може довести до васкуларних оштећења није познат. Бројни патогенетски механизми, као што су смањена активност есенцијалних ензима или измењени нутритивни унос, могу довести до повећања нивоа *Нсу* у ендотелним ћелијама. Познато је да ендотелне ћелије не могу метаболисати *Нсу* трансулфурацијом због недостатка *cistation beta sintaza*; зато свако повећање концентрације *Нсу* у плазми може оштетити ендотелну функцију<sup>7</sup>.

Постоје мишљења да *Нсу* може да посредује код ендотелијалне дисфункције, оксидације *LDL* холестерола, да узрокује васкуларну пролиферацију глатких мишићних ћелија и утиче на хемостазу, што значи на све оно што је укључено у патогенезу атеросклерозе<sup>17</sup>.

Такође, сматра се да мутација *C677T* метилентетрахидрофолат редуктаза (*MTHFR*) гена доводи до редукције ензимске активности и повећања новог *Нсу* и разматра се као један од фактора повезаних с раним настанком атеросклерозе<sup>25</sup>.

Постоје и мишљења да, за сада, није дефинитивно разрешен патогенетски значај повишеног нивоа *Нсу* јер су у литератури наведени и радови у којима није доказана повезаност *ННсу* и појаве атеросклерозе крвних судова<sup>4,26,27,28</sup>.

Поједини аутори сматрају да још није сасвим расветљено да ли су повећане концентрације *Нсу* од самосталног значаја као узрок поремећаја, или представљају епифеномен и рефлексију неког другог, за сада неразјашњеног атерогеног механизма<sup>4,29</sup>.

У прилог овоме иду и налази Антонијевића и сарадника<sup>25</sup>, који код млађих болесника с преболелим инфарктом миокарда налазе ниже нивое *Нсу*  $11,13 \mu\text{mol/L}$  у односу на здраве особе контролне групе  $13,03 \mu\text{mol/L}$ . *Rieth* и сарадници<sup>16</sup> сматрају да се *Нсу* карактерише примарним атерогенетским и протромботичким особинама и да је *ННсу* фактор ризика за настанак венске тромбоемболије али да улога умерене *ННсу* код атеросклеротичне васкуларне болести још увек није јасно дефинисана.

Мултифакторијална природа атеросклерозе и вишеструки патогенетски механизми, који учествују у дифузног обољењу артеријских крвних судова, онемогућавају јасну квантификацију удела и значај *Нсу* у патогенези атеросклерозе и развоју коронарне болести јер га је немогуће изоловано посматрати у односу на друге факторе ризика.

Досадашња испитивања су показала контрадикторне податке о утицају липидног статуса на појаву *ННсу*. Битна су такође истраживања која у *in vitro* условима указују на итеракцију липопротеина и *Нсу*, које у досадашњим проспективним студијама нису препознате<sup>22</sup>. Квантитативан однос ризика за настанак коронарне болести између *Нсу* и холестерола дају *Boushey* и сарадници<sup>10</sup>, који истичу да повишење концентрације *Нсу* за сваких  $5 \mu\text{mol/L}$  плазме повећава ризик за коронарну болест који је адекватан ризику при елевацији концентрације холестерола за  $0,52 \text{mmol/L}$ . Ипак је, последњих година, потврђено да је повишени ниво *Нсу* повезан с повећаним ризиком од болести коронарних артерија, можданог удара и тромбоемболија код људи који имају нормалан ниво холестерола; наши налази то нису потврдили, јер су просечне концентрације укупног холестерола наших болесника биле изнад нормалних вредности. Упркос томе што у патогенези атеросклерозе учествује велики број патогенетских фактора, и даље се централна улога приписује поремећајима липида за које је доказано да представљају главни катализатор атеросклеротског процеса.

Релативно велики број студија указује на позитивну корелацију укупног холестерола, *HDL* и *LDL* холестерола и *Нсу*, али се спомиње и могућност утицаја *Нсу* као фактора ризика независног од липидног статуса за настанак коронарне болести<sup>22,30</sup>. Наши резултати су показали да само између концентрације *Нсу* и *HDL* холестерола, код болесника са инфарктом миокарда, постоји статистички значајна негативна корелација, а да између концентрација *Нсу*, укупног холестерола и *LDL* холестерола постоји позитивна и статистички несигнификантна корелација. Повезаност између концентрације *Нсу* и фактора атеросклерозе, датог као однос укупни холестерол/*HDL* холестерол, потврђена је постојањем статистички значајне корелације. Постојање значајне негативне повезаности између нивоа *Нсу* и *HDL* холестерола у болесника са инфарктом миокарда, повезује патогенетску улогу *Нсу* и *HDL* холестерола у атеросклеротском процесу и развоју коронарне болести; то је сасвим у складу са њиховим патолошким деловањем у процесу атерогенезе, јер су ниске концентрације *HDL* холестерола још раније а умерена *ННсу* нешто касније препознати као фактори ризика за атеросклерозу и коронарну болест. Такође је код свих болесника с коронарном болешћу нађена позитивна и статистички значајна корелација између концентрација



*Hcy* и *LDL* холестерола, што потврђује повезаност *Hcy* и липида.

Потврђено је да је повезаност између *HHcy* и инфаркта миокарда знатно израженија код хипертензивних него код нормотензивних болесника, што висока учесталост хипертензије код наших болесника са инфарктом миокарда и потврђује. Диференцијација утицаја *HHcy* у односу на хипертензију представља највећи проблем, јер је доказана изражена позитивна корелација ова два фактора<sup>22</sup>. Посебно висока учесталост артеријске хипертензије у болесника са инфарктом и ангином, може код старих особа да се повеже са узроком изоловане систолне хипертензије<sup>4</sup>.

За сада нема података о повезаности *HHcy* и показатеља инфламационог процеса<sup>4</sup>. Ипак, повећање нивоа *CRP* код наших болесника и поред непостојања значајне корелације између нивоа *Hcy* и *CRP*, указује да је *CRP* инфламаторни маркер, који одражава општеприхваћено мишљење о атеросклерози као хроничном инфламаторном обољењу, чему у прилог иду и раније запажене минималне корелације нивоа *CRP* и *LDL* холестерола<sup>31</sup>.

Значајно већа концентрација *CRP* и већа учесталост *CRP* изнад нормалних вредности у болесника с преболелим инфарктом миокарда, у односу на особе контролне групе, потврђују значај *CRP* као маркера системске инфламације и процеса атеротромбозе, као болести акумулације холестерола у артеријама, која представља хронични запаљењски процес и атеросклерозе као хроничног инфламаторног обољења<sup>31,32</sup>. И поред тога што није постојала корелација између нивоа *Hcy* и *CRP*, ниво *CRP* у болесника са инфарктом миокарда био је више од два пута изнад референтних вредности и 7,5 пута већи од нивоа у контролној групи, што је статистички високо сигнификантна разлика и указује на значај хроничне инфламације у процесу атерогенезе и значај *CRP* као фактора ризика и предиктора настанка инфаркта миокарда. Друге студије такође нису потврдиле постојање значајне корелације између нивоа *Hcy* и *CRP*, а неке да се ни *Hcy* ни *CRP* нису показали као независни предиктори ране атеросклерозе мерене дебљином интимомедијалног комплекса, иако су нивои *Hcy* 27,3  $\mu\text{mol/L}$  и *CRP* 9,6  $\text{mg/L}$  били знатно изнад нормалних<sup>33</sup>. И Петровић и сарадници<sup>11</sup> такође не налазе значајну корелацију између концентрација *Hcy* 23,06 $\pm$ 8,58  $\mu\text{mol/L}$  и *CRP* 7,50 $\pm$ 9,34  $\text{mg/L}$  у болесника на хемодијализи, што је у сагласности са нашим налазима.

## Закључак

Просечна концентрација хомоцистеина у серуму болесника са инфарктом миокарда износила је 13,42 $\pm$ 3,23  $\mu\text{mol/L}$  а у болесника са ангином пекторис 13,96 $\pm$ 8,02  $\mu\text{mol/L}$ . Повећане концентрације хомоцистеина (>14,0  $\mu\text{mol/L}$ ) присутне су код 30,5% болесника са инфарктом миокарда и код 36,0% болесника са ангином пекторис.

Болесници с преболелим инфарктом миокарда и ангином пекторис имали су статистички значајно виши ниво хомоцистеина и значајно већу учесталост хиперхомоцистеиније у односу на здраве особе контролне групе.

Ниво хомоцистеина и учесталост хиперхомоцистеиније између болесника са инфарктом миокарда и ангином пекторис, није се значајно разликовао.

Између концентрације хомоцистеина у серуму болесника с преболелим инфарктом миокарда и концентрација укупног холестерола и *LDL* холестерола постоји позитивна и статистички несигнификантна корелација, док између концентрације хомоцистеина и концентрације *HDL* холестерола постоји негативна и статистички значајна корелација.

Код болесника са ангином пекторис постоји позитивна и значајна корелација између концентрација хомоцистеина и *LDL* холестерола и позитивна и статистички несигнификантна корелација између хомоцистеина и укупног холестерола.

Болесници са инфарктом миокарда и ангином пекторис имали су значајно виши ниво С реактивног протеина у односу на контролну групу. Не постоји корелација између нивоа хомоцистеина и С реактивног протеина у болесника са инфарктом миокарда. Постоји позитивна и несигнификантна корелација хомоцистеина и *CRP* у болесника са ангином пекторис.

Концентрација хомоцистеина која је изнад пожељних и значајно већа од концентрација у контролној групи, висока инциденција хиперхомоцистеиније, позитивна повезаност хомоцистеина са укупним и *LDL* холестеролом и индексима укупни холестерол/*HDL* холестерол и *LDL*/*ХДЛ* холестерол и значајна негативна повезаност са *HDL* холестеролом, указује да је хомоцистеин један од фактора ризика у патогенези атеросклерозе коронарних артерија и коронарне болести.

Dušan Miljković, Nadica Kostić

Health Center Varvarin<sup>1</sup>; Medical Center Kruševac<sup>2</sup>

## Correlation between levels of homocysteine, serum lipids and CRP in patients recovered from myocardial infarction and patients with angina pectoris

### Abstract

#### Key words:

homocysteine,  
hyperhomocysteinemia,  
serum lipids,  
C reactive protein,  
myocardial infarction,  
angina pectoris.

**Introduction.** Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for atherosclerosis and coronary disease.

**Aim.** To determine correlation between the concentration of homocysteine in serum, serum lipids and CRP in patients suffering from angina pectoris, and those who recovered from myocardial infarction.

**Methods.** Research comprised 36 patients (62.38±8.12 years) recovered from myocardial infarction, 25 patients (60.04±9.98 years) with angina pectoris, and control group of 21 healthy persons (46.85±9.77 years). Homocysteine was determined by electrochemiluminescence, using Immulite 1000 analyzer. Serum levels of cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides were determined by standard methods, using Erba analyzer. CRP was determined by turbidimetry.

**Results.** The average serum level of homocysteine in patients recovered from myocardial infarction was 13.42±3.23 μmol/L in patients with angina pectoris 13.96±8.02 μmol/L and in control group 9.74±2.55 μmol/L. Compared to control group, homocysteine level was significantly higher both in patients after myocardial infarction (t=4.38 p<0.01) and in patients with angina pectoris (t=2.26 p<0.05). Difference in homocysteine level in patients with angina pectoris and myocardial infarction was not significant (χ<sup>2</sup>=0.19 p>0.05). Level of homocysteine was increased (>14.0 μmol/L) in 30.5% patients with myocardial infarction, 36.0% patients with angina pectoris and 4.76% persons from control group. Compared to control group, incidence of hyperhomocysteinemia was significant both in patients with myocardial infarction (χ<sup>2</sup>=13.82 p<0.01) and patients with angina pectoris (χ<sup>2</sup>=15.58 p<0.01). Difference in levels of total cholesterol, LDL and triglycerides between patients with myocardial infarction and control group was not significant, but difference in HDL levels was highly significant (t=5.30; p<0.01). In patients with angina pectoris, levels of total cholesterol, triglycerides, LDL and HDL did not significantly differ from control group. In patients with myocardial infarction, a positive correlation between concentration of homocysteine and total cholesterol level, as well as between the concentration of homocysteine and the level LDL cholesterol was observed, but they were statistically insignificant. The same group exhibited significant negative correlation between homocysteine and HDL cholesterol levels. In patients with angina pectoris appeared a statistically insignificant correlation between the concentrations of homocysteine and total cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides. There is significant positive correlation between homocysteine and LDL cholesterol (r=0.41 p<0.05). The average value of serum CRP concentration

in patients after myocardial infarction was  $12.63 \pm 17.61$  mg/L; in patients with angina pectoris  $X=7.41 \pm 17.05$  mg/L; and in control group  $1.71 \pm 1.82$  mg/L. The values for CRP were significantly higher in patients with myocardial infarction than in control group ( $t=2.78$   $p<0.01$ ). Difference between CRP serum concentrations in patients with angina pectoris and control group was insignificant ( $t=1.49$   $p>0.05$ ).

**Conclusion.** Serum concentration of homocysteine was significantly higher in patients after myocardial infarction and those with angina pectoris, than in healthy persons. This indicates that increased values of homocysteine contribute in development of coronary artery disease.

## Литература

### References

1. McCully KS. *Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis.* Am J Pathol, 1969;56:111-28.
2. Wilcken DEL, Wilcken B. *The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism.* J Clin Invest, 1976; 57:1079-82.
3. Марковић Н, Стефановић В. *Хиперхомоцистеинемја - фактор ризика за атеросклерозу.* Срп арх целок лек, 1999;127(9-10):326-332.
4. Кораћевић Г, Андрејевић-Кораћевић С, Коцић Г, Новак А. *Хиперхомоцистеинемја као фактор ризика за кардиоваскуларне болести.* Срп арх целок лек, 2000; 128(11-12):403-408.
5. Чеперковић З. *Хиперхомоцистеинемја и васкуларна обољења.* Општа медицина, 2006; 12(3-4):96-100.
6. Стефановић В. *Хиперхомоцистеинемја - фактор ризика за настанак кардиоваскуларног обољења.* Фацта универзитатис, 2000;7(1): 7-10.
7. Ђурић Д, Митровић В, Бојић М, Остојић М, Кањух В. *Хомоцистеин анд артериосклеросис.* У: Недељковић С, Кањух В, Вукотић М. Кардиологија, III издање, Београд, 2000; 1105-111.
8. Остојић М, Сеферовић П, Вукчевић В. *Етиопатогенеза исхемијске болести срца.* Превенција исхемијске болести срца - национални водич клиничке праксе, 2002;19-26.
9. Кнежевић В, Мујовић В, Милошевић А, Вукотић М. *Улога токсичних метаболита кисеоника и антиоксиданаса у етиопатогенези, превенцији и лечењу болести срца.* У: Недељковић С, Кањух В, Вукотић М. Кардиологија, III издање, Београд, 2000;1897-1905.
10. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. *A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes.* JAMA, 1995;274:1049-57.
11. Петровић Д, Радовановић М, Николић А, Поскурица М, Стојимировић Б. *Повезаност хомоцистеина и хипертрофије леве коморе код болесника на хемодијализи.* Медицински часопис, 2006; 3:12-18.
12. Бакић М. *Патогенетски аспекти атеросклерозе.* Acta Medica Medianae, 2007;46(1): 25-29.
13. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D et al. *Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen.* J Clin Invest, 1993;91:308-318.
14. Тодоровић З, Простран М, Вучковић С и сар. *Азот-моноксид и атеросклероза. Акутни коронарни синдроми.* Балнеоклиматологија, 2003;27:361-367.
15. Lentz SR, Sadler JE. *Homocysteine inhibits von Willebrand factor processing and secretion by preventing transport from the endoplasmic reticulum.* Blood, 1993;81:683-689.
16. Rieth A, Dill T, Deetjen A, Đurić D, Mitrović V. *Effects of homocystein-lowering therapy on endothelial function, carotid wall thickness and myocardial perfusion. Efekti terapije smanjenja homocisteina na endotelnu funkciju, debljinu karotidnog zida i miokardnu perfuziju.* Acta Fac Med Naiss, 2006;23(4):179-184.
17. Обрадовић В. *Акутни инфаркт миокарда - клиника, дијагностика, лечење.* Ник Кард, Београд, 2007.
18. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ulman D. *A prospective study of plasma homocysteine and the risk of myocardial infarction in US physicians.* JAMA, 1992;268:877-881.
19. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstr ML, Ueland P et al. *Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project.* JAMA, 1997;277:1775-1781.
20. Bots M, Launer L, Lindemans J, Hoes A, Hofman A et al. *Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly.* Arch Intern Med, 1999;159:38-44.
21. Тасић М, Милорадовић М, Јагић Н. и сар. *Повезаност хомоцистеина и степена атеросклерозе код болесника са исхемијском болести срца.* XVI конгрес Удружења кардиолога Србије, Зборник, 2007; стр. 6.
22. Мирковић Д, Мајкић-Синг Н, Игњатовић С. *Хомоцистеин: хемија, метаболизам и улога у патофизиолошким процесима.* Југослов Мед Биохем, 2003;22(2):127-140.
23. Антонијевић Н, Белетић А, Мирковић Д. и сар. *Хиперхомоцистеинемја у младих болесника са инфарктом миокарда.* XVI конгрес Удружења кардиолога Србије, Зборник, Београд, 2007;стр. 10.
24. Белетић А, Мирковић Д, Антонијевић Н. и сар. *Инцидентна хиперхомоцистеинемја и MTHFR C677T полиморфизам код младих болесника са акутним инфарктом миокарда.* ЈМБ, 2008; 27(2):228.
25. Антонијевић Н, Санго В, Новаковић И и сар. *Вредности хомоцистеина и генотип метилентетрахидрофолат редуктазе C677T у младих болесника са инфарктом миокарда.* XV конгрес Удружења кардиолога Србије и Црне Горе, Зборник, Херцег Нови, 2005; стр. 43.
26. Alftan G, Pekkanen J, Janhainen M, Pitkaniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J et al. *Relation of serum homocysteine and lipoprotein (a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population - based study.* Atherosclerosis, 1994;106:9-19.
27. Verhoef P, Hennekens CH, Allen RH, Stabler SP, Willett WC, Stampfer MJ. *Plasma total homocysteine and risk of angina pectoris with subsequent coronary artery bypass surgery.* Am J Cardiol, 1997;79:799-801.
28. Evans RW, Shaten J, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH. *Homocysteine and Risk of Cardiovascular Disease in the Multiple Risk factor Intervention Trial.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997;17:1947-1953.
29. Wilcken DEL, Wang XL, Wilcken B. *Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Mutation homocysteine and coronary disease.* Circulation, 1997;96:2738-2740.
30. Obeid OA, Mannan N, Perry G, Iles RA, Boucher BJ. *Homocysteine in healthy east London Bangladeshis.* Lancet, 1998;352:1829-1830.
31. Игњатовић С. *Одређивање високоосетљивог С реактивног протеина: клинички и аналитички квалитет.* Југослов Мед Биохем. 2005;24:85-93.
32. Борзановић М, Стојинић С. *Савремени клинички аспекти атеросклерозе.* Здравствена заштита, 2009;38:33-47.
33. Нинковић Н, Симић-Огризовић С, Јемцов Т и сар. *Хомоцистеин, С реактивни протеин и малнутриција: какав је њихов значај у појави ране атеросклерозе код болесника на хемодијализи.* XVI конгрес Удружења кардиолога Србије, Зборник, Београд, 2007; стр. 21.

Примљен – Received: 16.01.2010.  
Прихваћен – Accepted: 26.03.2010.