

The usefulness of assessing the serum levels of homocysteine in diagnosis of atherosclerosis

Przydatność oznaczeń homocysteiny w diagnostyce miażdżycy naczyń

Danuta Kokocińska¹, Lech Cierpka², Bogdan Chmiel², Marian Duraj², Robert Partyka¹, Szymon Cierpka², Jacek Kocot¹, Piotr Wieczorek¹

¹Laboratory of Clinical Immunodiagnosics, Department of General and Colorectal Surgery, Medical University of Silesia, Katowice, Poland (Samodzielna Pracownia Immunodiagnostyki Klinicznej, Katedra i Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej i Koloproktologicznej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach)

²Department of General and Vascular Surgery, Transplantology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland (Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach)

Abstract

Background. Cardiovascular diseases are the most common cause of death in Poland. Homocystein has recently been added to the list of atherosclerosis risk factors. Homocystein is an amino acid, which contains sulphur. Homocysteine is toxic for the endothelium.

The aim of the study was to assess the plasma levels of the homocysteine in patients with clinical symptoms of atherosclerosis.

Material and methods. Sixty-eight patients including 26 with lower extremities atherosclerosis, 10 after CABG, 10 with AMI, 15 with ischemic stroke, 4 with abdominal aortic aneurysm and 3 with renal artery obstruction were enrolled. Patients suffering from acute MI or stroke, kidney failure, autoimmune diseases and neoplasms were excluded from the investigation. Thirty healthy volunteers were the control group.

Results. Homocysteine levels in all patient groups were higher than in the control group except patients with abdominal aortic aneurysm. The highest homocysteine concentrations ($29.2 \pm 11.32 \mu\text{mol/l}$; $p < 0.001$) were in patients after CABG.

Conclusions. homocysteine is an important, independent cardiovascular diseases risk factor and should be routinely examined for in patients with other risk factors.

Key words: homocysteine, atherosclerosis, intermittent claudication, coronary artery bypass, myocardial infarction, brain infarction, renal artery obstruction, aortic aneurysm, abdominal

Streszczenie

Wstęp. Choroby naczyniowe są pierwszą przed chorobami nowotworowymi przyczyną zgonów. Dlatego na całym świecie prowadzi się badania, których celem jest znalezienie łatwo oznaczalnego w płynach ustrojowych czynnika ryzyka miażdżycy. Powinien on być przydatny do badań przesiewowych, mieć znaczenie rokownicze i ułatwiać ocenę stosowanej terapii. Do listy czynników ryzyka chorób układu krążenia niedawno dołączono homocysteinę. Ma ona właściwości cytotoksyczne, a jej podwyższone stężenie we krwi powoduje uszkodzenie komórek śródbłonna, degradację elastyny w błonie wewnętrznej, procesy włók-

Address for correspondence (Adres do korespondencji):

Dr hab. med. Danuta Kokocińska, Samodzielna Pracownia Immunodiagnostyki Klinicznej,
Katedra i Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej i Koloproktologicznej Śl. AM
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 5 im. Świętej Barbary
Plac Medyków 1, 41–200 Sosnowiec
Tel: (+ 48 32) 368 27 39, fax: (+ 48 32) 368 20 38
e-mail: piotrwie@mp.pl

nienia i wapnienia. Celem pracy jest ocena stężenia homocysteiny w surowicy krwi u pacjentów z potwierdzoną klinicznie miażdżycą tętnic.

Materiał i metody. Badaniem poddano 68 pacjentów, w tym 26 chorych z miażdżycą tętnic kończyn dolnych, 10 osób po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG), 10 chorych z zawałem serca, 15 osób — z ciężkim udarem niedokrwiennym mózgu, 4 pacjentów — z tętniakiem aorty brzusznej i 3 osoby — ze zwężeniem tętnicy nerkowej. Z badań wyłączono pacjentów z niedawno przeżytym zawałem serca lub udarem niedokrwiennym mózgu, z niewydolnością nerek, z chorobami autoimmunologicznymi oraz z chorobą nowotworową.

Wyniki. U pacjentów we wszystkich badanych grupach schorzeń oprócz grupy z tętniakiem aorty brzusznej ($8,71 \pm 0,77 \mu\text{mol/l}$) stwierdzono podwyższone wartości stężenia homocysteiny w porównaniu z grupą kontrolną (stężenie $9,37 \pm 1,49 \mu\text{mol/l}$), przy czym najwyższe wartości odnotowano w grupie chorych po CABG ($29,2 \pm 11,32 \mu\text{mol/l}$).

Wnioski. Homocysteina jest ważnym, niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia, a jej oznaczenie powinno być badaniem rutynowym u pacjentów obciążonych genetycznie oraz u osób z innymi czynnikami ryzyka miażdżycy.

Słowa kluczowe: homocysteina, miażdżycza, chromanie przestankowe, pomostowanie aortalno-wieńcowe, zawał serca, udar niedokrwienny mózgu, zwężenie tętnicy nerkowej, tętniak aorty brzusznej

Introduction

Cardiovascular diseases are the most common cause of death, preceding neoplastic diseases in that respect. Cardiovascular diseases occur ever more often in young, professionally active people, that is why investigations are being carried out in order to find an atherosclerosis risk factor which:

- would be easy to determine in body fluids, mainly in blood;
- would be useful for screening examinations;
- would be helpful in the assessment of applied therapy;
- would have prognostic value.

Recently, homocysteine has been added to the list of risk factors of diseases of the cardiovascular system. Homocysteine is an amino acid containing sulphur, formed along the pathway of transformations from methionine to cysteine. In a regular process of transformations, an important role is performed by vitamin B₆ (in the process of trans-sulphuration, cystathionine is produced), as well as vitamin B₁₂ and, first of all, folic acid (in the process of re-methylation) [1].

Among the most recognised defects of transformations along that pathway, there are: congenital deficiency of the enzyme — cystathionine beta-synthase, which is a catalyst for the transformation of homocysteine into cystathionine, and the more frequently occurring deficiency of the methyl-tetrahydrofolic transferase enzyme, caused by the mutation of gene C677T, which in turn participates in the re-methylation of homocysteine into methionine [2].

Homocysteine is an amino acid with cytotoxic properties. Its increased concentration in blood causes lesions

Wstęp

Choroby naczyniowe są pierwszą przed chorobami nowotworowymi przyczyną zgonów. Coraz częściej stwierdza się je u młodych, czynnych zawodowo osób, dlatego na całym świecie prowadzi się badania mające na celu znalezienie czynnika ryzyka miażdżycy, który byłby łatwo oznaczalny w płynach ustrojowych, głównie we krwi, przydatny do badań przesiewowych, pomocny w ocenie stosowanej terapii oraz miałby znaczenie rokownicze.

Do listy czynników ryzyka chorób układu krążenia niedawno włączono homocysteinę. Jest ona aminokwasem zawierającym siarkę, który powstaje na szlaku przemian metionina–cysteina. W prawidłowym procesie przemiany istotną rolę odgrywają witaminy B₆ (w procesie transulfuracji powstaje cystationina), B₁₂ i przede wszystkim kwas foliowy (w procesie remetylacji) [1].

Do najbardziej znanych defektów przemiany w tym szlaku należą wrodzony niedobór enzymu — beta-syntazy cystationinowej, który katalizuje przemianę homocysteiny do cystationiny, oraz częściej występujący niedobór enzymu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej spowodowany mutacją genu C677T, który uczestniczy w remetylacji homocysteiny w metioninę [2].

Homocysteina jest aminokwasem o właściwościach cytotoksycznych. Jej podwyższone stężenie we krwi powoduje uszkodzenie komórek śródbłonna, degradację elastyny w błonie wewnętrznej, procesy włóknienia i wapnienia [3, 4].

Chorým z hiperhomocysteinemią towarzyszy obniżenie stężenia antytrombiny III, czynnika VII oraz białka C.

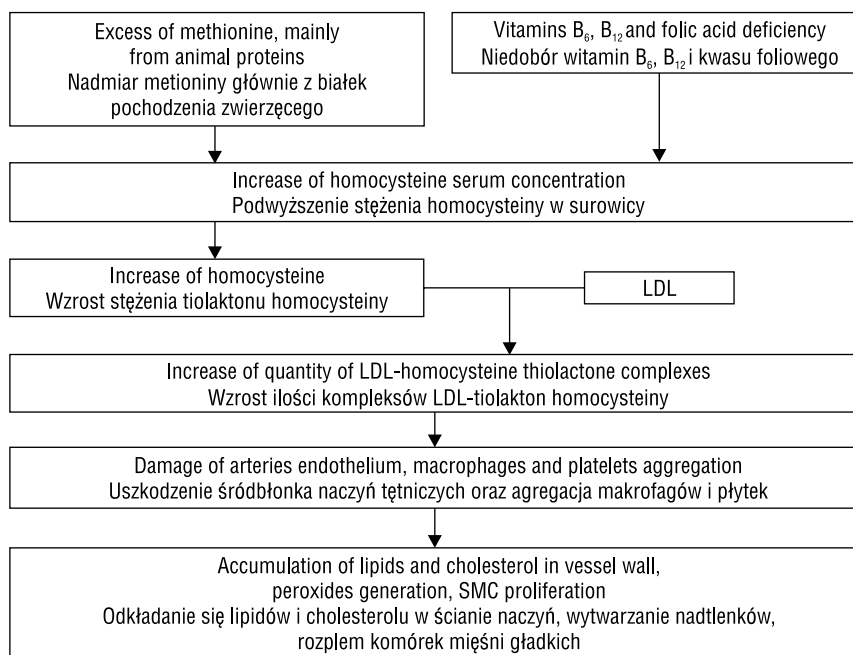


Figure 1. The role of homocysteine in pathogenesis of atherosclerosis (based on: Piechota W. Homocysteina nowy czynnik ryzyka chorób układu krążenia. Materiały edukacyjne Abbott Laboratories Poland)

Rycina 1. Rola homocysteiny w patogenezie miażdżycy (na podstawie: Piechota W. Homocysteina nowy czynnik ryzyka chorób układu krążenia. Materiały edukacyjne Abbott Laboratories Poland)

to endothelium cells, degradation of elastin in the internal layer, processes of fibrosis and calcification [3, 4].

Patients with hyper-homocysteinemia also reveal reduced concentrations of antithrombin III, factor VII and protein C. Homocysteine forms compounds with NO, which intensify the abilities of platelets to aggregate [5, 6] (Figure 1).

Only in the last ten years, enough experimental and clinical data has been gathered to find out that even a moderate increase in the concentration of homocysteine in blood serum increases the risk of coronary heart disease, cerebral stroke, peripheral artery atherosclerosis, and thrombosis of deep veins.

Among the major observations from multi-centre studies is the fact that hyper-homocysteinemia is a risk factor that may be modified by a suitable diet, supply of vitamins from the B group and folic acid [7–9].

The purpose of the study has been to assess serum levels of homocysteine in blood of patients with clinically confirmed diagnosis of atherosclerosis.

Material and methods

The study comprised 68 patients, among them:

- 26 with atherosclerosis of lower extremities;
- 10 with coronary artery bypass;
- 10 with myocardial infarction (5th day after diagnosis of infarction);

Homocysteina tworzy związki z NO, które powodują nasilenie zdolności płytek do agregacji [5, 6] (ryc. 1).

Dopiero w ostatnim dziesięcioleciu zgromadzono wystarczające dane doświadczalne i kliniczne, umożliwiające stwierdzenie, że nawet umiarkowane podwyższenie stężenia homocysteiny w surowicy krwi zwiększa zagrożenie chorobą wieńcową, udarem mózgu, miażdżycą tętnic obwodowych i zakrzepicą żył głębokich.

Do najważniejszych spostrzeżeń wielośrodkowych badań należy fakt, że hiperhomocysteinemia jest czynnikiem ryzyka, którego modyfikację umożliwia właściwa dieta, podaż witamin z grupy B oraz kwasu foliowego [7–9].

Materiał i metody

Celem pracy jest ocena stężenia homocysteiny w surowicy krwi u pacjentów z potwierdzoną klinicznie miażdżycą naczyń. Badaniom poddano 68 pacjentów, w tym:

- 26 osób z miażdżycą tętnic kończyn dolnych;
- 10 chorych po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG);
- 10 pacjentów z zawałem serca (5. doba po stwierdzeniu zawału);
- 15 osób z ciężkim udarem niedokrwiennym mózgu (7. doba od momentu zdiagnozowania udaru);
- 4 chorych z tętniakiem aorty brzusznej;
- 3 osoby ze zwężeniem tętnicy nerkowej.

- 15 with severe ischemic cerebral stroke (7th day after diagnosis of stroke);
- 4 with abdominal aortic aneurysm;
- 3 with renal artery obstruction.

Blood for testing was collected before breakfast from the ulnar fossa vein, to the amount of 5 cm³. After centrifugation, the sera were frozen to a temperature of -20°C, and stored until the determination exercise. Homocysteine was determined by applying the MEIA method, using IMx apparatus, applying commercially available kits by ABBOTT (USA). The producer's norm is 4.9–11.7 μmol/l. In all persons examined, total cholesterol and LDL concentrations were determined. Moreover, the concentration of homocysteine in blood serum was determined for 30 healthy volunteers (control group).

The results underwent statistical processing using the following tests: t-Student, Wilcoxon, and Kolmogorov-Smirnov. The latter two are used mainly for groups with small numbers of members. Results are shown in the form of arithmetic mean, the accepted confidence level was $p < 0.05$.

Exclusion criteria: the following patients were excluded from the study group:

- patients who recently experienced myocardial infarction or ischemic cerebral stroke;
- patients with renal failure;
- patients with auto-immune diseases;
- patients with neoplasms.

Results

The results of homocysteine concentration determination in the study groups of patients and in the control group are presented in Table 1 and in Figure 2.

The homocysteine concentration in blood was within the normal range (at 8.71 μmol/l) only in case of the group of patients with abdominal aortic aneurysm. In all the other five remaining groups of patients, the concentration of homocysteine significantly exceeded the norm. The highest concentration — 29.2 μmol/l — was noted in patients who had undergone coronary artery bypass surgery. Comparable levels of concentration, amounting on average to 28.13 μmol/l, were noted in blood serum of patients who had undergone severe ischemic cerebral stroke. Statistically significant differences in comparison with control were revealed for all groups of patients comprised in the study (with the exception of patients with abdominal aortic aneurysm).

Discussion

The review of specialist literature from recent years indicates an ever-increasing interest in homocysteine, mainly concerning pathogenesis of atherosclerosis and other diseases of the cardiovascular system [10–12].

Table 1. The mean homocysteine serum concentrations in analyzed patients groups

Tabela 1. Średnie stężenie homocysteiny w surowicy krwi w badanych grupach chorych

Name of the study group Nazwa grupy	n	Mean homocysteine concentration Średnie stężenie homocysteiny [μmol/l]	p
Atherosclerosis of lower extremities Miażdżyca tętnic kończyn dolnych	26	19.64 ± 4.77	$p < 0.001$
CABG	10	29.20 ± 11.32	$p < 0.001$
AMI	10	19.16 ± 4.61	$p < 0.001$
Severe ischemic cerebral stroke Ciężki udar niedokrwienny mózgu	15	28.13 ± 7.69	$p < 0.001$
AAA	4	8.71 ± 0.77	NS
RAO	3	13.96 ± 2.14	$p < 0.01$
Control group Grupa kontrolna	30	9.37 ± 1.49	

CABG — coronary artery by-pass grafting (pomostowanie aortalno-wieńcowe); AMI — acute myocardial infarction (zawał serca); AAA — abdominal aortic aneurysm (tętniak aorty brzusznej); RAO — renal artery obstruction (zwichnięcie tętnicy nerkowej)

Krew do badań pobierano na czczo z żyły łokciowej w ilości 5 cm³. Po odwirowaniu surowice zamrażano do temperatury -20°C, a następnie przechowywano do momentu wykonania oznaczeń. Homocysteinę oznaczono metodą MEIA na aparacie IMx, stosując komercyjne zestawy firmy ABBOTT (Stany Zjednoczone). Norma producenta wynosi 4,9–11,7 μmol/l. U wszystkich badanych wykonano oznaczenia stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL. Ponadto wykonano oznaczenia stężenia homocysteiny w surowicy krwi u 30 zdrowych ochotników (grupa kontrolna).

Wyniki opracowano statystycznie, stosując testy t-Studenta, Wilcoxona oraz Kołmogorowa-Smirnowa. Dwa ostatnie stosuje się głównie w przypadku grup o małej liczebności. Wyniki podano jako średnie arytmetyczne, za poziom ufności przyjęto $p < 0,05$.

Z badań wyłączono pacjentów z niedawno przebytym zawałem serca lub udarem niedokrwiennym mózgu, niewydolnością nerek, z chorobami autoimmunologicznymi oraz nowotworowymi.

Wyniki

Jedynie w grupie pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej stężenie homocysteiny w surowicy krwi mieściło się w granicach normy i wynosiło 8,71 μmol/l. W pozostałych pięciu badanych grupach stężenie homocysteiny znacznie przekraczało wartości prawidłowe. Najwyższą

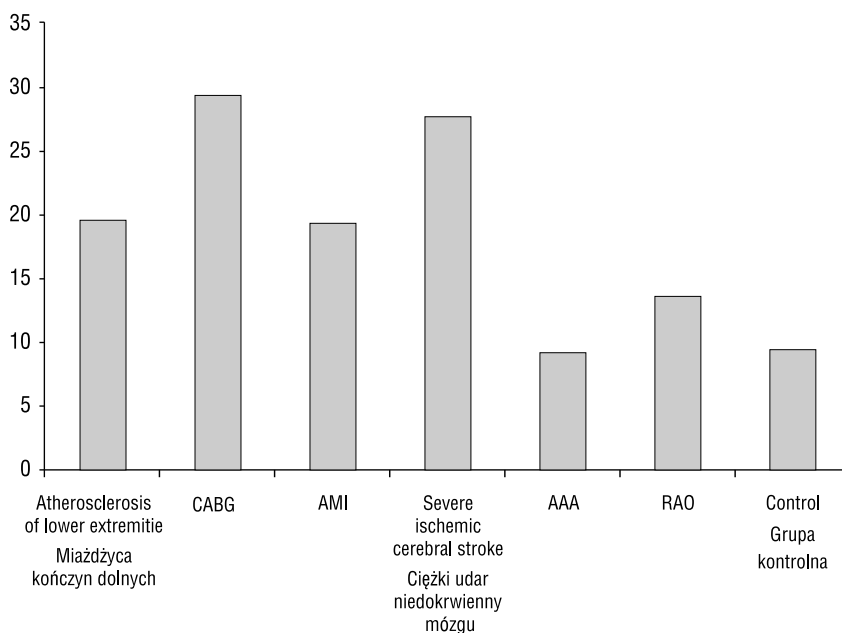


Figure 2. Distribution of homocysteine concentrations in analyzed patients groups

Rycina 2. Rozkład stężeń homocysteiny w badanych grupach chorych

Elevated concentration of homocysteine in blood serum is usually a consequence of metabolic disturbances, yet the cases of exceeding the normal pertaining concentration mainly have a negative influence upon the circulatory system.

Homocysteine undergoes auto-oxidation, thus inducing the formation of extremely reactive oxygenic radicals and H_2O_2 , which impair endothelial cells and oxidize low-density lipoproteins (LDL) [13–15]. The impairment of the functions of endothelium takes place on several different levels; still the mechanism remains difficult to explain and calls for further studies. Among important results of multi-centre studies is the indication of increased proliferation of non-striated muscles of arteries, in the presence of elevated concentrations of homocysteine. This mitogenic activity is considered one of the most important mechanisms of the atherogenic action of homocysteine [3, 4, 16].

Numerous publications devoted to homocysteine indicate the interest in its determination among various specialists; mainly neurologists, cardiologists, vascular surgeons and nephrologists [3, 10–12, 16–18].

The above inspired us to assess homocysteine concentrations in selected groups of patients. The highest concentrations were noted in patients with severe cerebral stroke and coronary artery by-pass. They amounted to $28.13 \mu\text{mol/l}$ and $29.2 \mu\text{mol/l}$, respectively, and differed significantly from those in the control group ($p < 0.001$). They were the highest con-

wartość stężenia — $29,2 \mu\text{mol/l}$ — odnotowano u osób, u których wykonano CABG. Porównywalne stężenia, średnio $28,13 \mu\text{mol/l}$, stwierdzono w surowicy krwi u chorych z przebyłym ciężkim udarem niedokrwiennym mózgu. Znamienne statystycznie różnice w stosunku do grupy kontrolnej wykazano we wszystkich badanych grupach, z wyjątkiem chorych z tętniakiem aorty brzusznej. Wyniki oznaczeń w badanych grupach oraz grupie kontrolnej przedstawiono w tabeli 1 oraz na rycinie 2.

Dyskusja

Publikowane w ciągu ostatnich lat artykuły wskazują na stale rosnące zainteresowanie wpływem homocysteiny, przede wszystkim na patogenezę miażdżycy oraz innych schorzeń układu sercowo-naczyniowego [10–12].

Podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy krwi na ogół jest konsekwencją zaburzeń metabolicznych, jednak wartości przekraczające normę niekorzystnie wpływają przede wszystkim na układ krążenia.

Homocysteina ulega w osoczu autooksydacji, indukując w ten sposób powstanie bardzo reaktywnych rodników tlenowych i H_2O_2 uszkadzających komórki śródbłonna oraz utleniających lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) [13–15]. Upośledzenie czynności śródbłonna występuje na kilku różnych poziomach, ale jego mechanizm wciąż jest niewyjaśniony i konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań. Do ważnych wyników wielośrodkowych badań należy wykazanie wzmożonej pro-

centrations noted in the clinical material studied, which is probably connected with the severity of atherosclerosis. Our findings appear close to those obtained by other researchers. As early as 1995, Perry [2] [quoted after Palasik] revealed statistically significant elevated concentrations of homocysteine in patients with ischemic cerebral stroke. In 2002, Bushnell et al [10] confirmed the results obtained by Perry in their own clinical material. Moreover, attention was paid to the assessment of homocysteine concentration as an independent factor indicating the occurrence of atherosclerosis and ischemic cerebral stroke [10, 12]. In recent years, many researchers have published communications concerning the relation between elevated homocysteine concentrations and incidence of cardiovascular diseases. What is interesting is the fact that it was in those patients that the highest concentrations of homocysteine in blood serum were determined. The results of those studies are very similar to the results we obtained.

The interest in the determination of homocysteine levels also results from the fact that its concentration may be modified. Primarily, it may be reduced by supplying vitamins of group B (B_6 , B_{12}) and folic acid, which may practically prevent the development of atherosclerosis [19, 20]. This is confirmed by such determination in pregnant women for whom the concentration of homocysteine in blood serum is statistically significantly lower than in women not in their pregnancy [7, 21]. Pregnant women take vitamins regularly, B_6 among them, while the daily dose of folic acid intake differs between 200 and 400 μg . The reduced concentration of homocysteine is also probably related to the increased concentration of placental estrogens. The relationship between the concentration of homocysteine and the concentration of estrogens was demonstrated by Dimitrova et al [8], who compared the concentrations in women before and after menopause, revealing higher concentrations in the latter.

When interpreting results, attention should be paid to the fact that elevated concentrations, exceeding norm, are found in tobacco smokers and in patients with confirmed renal insufficiency [13].

The assessment of usefulness of homocysteine concentration determination in routine diagnosis of patients is cautious, research is continuing in that respect by numerous specialists from different medical disciplines. It seems that the determinations should be carried out in case of patients with confirmed vascular pathology having atherosclerotic etiology, and in patients whose families already revealed cardiovascular illnesses, mainly in order to establish a proper therapy.

liferacji mięśni gładkich tętnicy w obecności podwyższonych stężeń homocysteiny. To mitogenne działanie uważa się za jeden z najważniejszych mechanizmów miażdżycorodnego działania homocysteiny [3, 4, 16].

Liczne publikacje dotyczące działania homocysteiny wskazują, że jej oznaczaniem interesuje się wielu specjalistów, głównie neurologów, kardiologów, chirurgów naczyniowych i nefrologów [3, 10–12, 16–18].

Powyższe czynniki skłoniły autorów niniejszej pracy do przeprowadzenia oceny stężenia homocysteiny w wybranych grupach pacjentów. Najwyższe wartości odnotowano u osób z ciężkim udarem mózgu oraz chorych po zabiegu CABG. Wynosiły one odpowiednio 28,13 $\mu\text{mol/l}$ oraz 29,2 $\mu\text{mol/l}$ i znamienne statystycznie różniły się od stwierdzonych w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Były to najwyższe stężenia obserwowane w badanym materiale klinicznym, co prawdopodobnie wiąże się z zaawansowaną miażdżycą naczyń. Odnotowane przez autorów niniejszej pracy wyniki są zbliżone do wyników uzyskanych przez innych badaczy. Już w 1995 roku Perry [2]; (cyt. za Palasikiem) wykazał znamienne statystycznie podwyższone stężenia homocysteiny u osób z udarem niedokrwiennym mózgu. W 2002 roku Bushnell i wsp. [10] potwierdzili wyniki Perry'ego we własnym materiale klinicznym. Ponadto zwrócono uwagę na ocenę stężenia homocysteiny jako niezależnego czynnika występowania miażdżycy i udaru niedokrwiennego mózgu [10, 12]. W ostatnich latach często publikowano doniesienia wskazujące na związek podwyższonej wartości stężenia homocysteiny z incydentami sercowo-naczyniowymi. Znamienne jest, że właśnie u tych chorych stwierdzono najwyższe oznaczane wartości stężenia homocysteiny w surowicy krwi. Wyniki tych badań są bardzo zbliżone do uzyskanych przez autorów niniejszej pracy.

Zainteresowanie oznaczeniami homocysteiny wynika również z faktu, że jej stężenie może być modyfikowane, a przede wszystkim obniżane przez podaż witamin grupy B (B_6 , B_{12}) i kwasu foliowego, co w praktyce może przeciwdziałać rozwojowi miażdżycy [19, 20]. Potwierdzają to wyniki oznaczeń u kobiet w ciąży, u których stężenie homocysteiny w surowicy krwi jest statystycznie znamienne niższe niż u kobiet niebędących w ciąży [7, 21]. Kobiety ciężarne regularnie przyjmują witaminy, wśród nich B_6 , a dzienna dawka kwasu foliowego waha się od 200 do 400 μg . Obniżone stężenie homocysteiny prawdopodobnie również wiąże się ze wzrostem stężenia estrogenów łżyskowych. Związek stężenia homocysteiny ze stężeniem estrogenów wykazali Dimitrova i wsp. [8], porównując jej stężenie u kobiet przed menopauzą i po niej — autorzy wykazali wyższe wartości stężenia homocysteiny w ostatniej grupie.

Conclusions

1. Homocysteine concentration is an important independent risk factor for diseases of the circulatory system.
2. Its determination should be a routine examination in the following patients: with confirmed vascular pathology and genetically loaded.

References

1. Palasik W, Fiszer U (2001) Homocysteina — kolejny niezależny czynnik ryzyka występowania miażdżycy i niedokrwiennego udaru mózgu. *Służba Zdrowia* 8–12 listopada 2001: 20–21.
2. Palasik W (2001) Homocysteina — czynnik ryzyka występowania niedokrwiennego udaru mózgu. *Postępy Nauk Medycznych*, 14: 18–20.
3. Jacobsen DW (1998) Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem*, 44: 1833–1843.
4. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K (1996) Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 27: 517–527.
5. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL (1995) Oxidised low-density lipoproteins decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem*, 270: 319–324.
6. Sanders PW, Chen PY, Gaston RS (1995) L-arginine and nitric oxide in the regulation of blood pressure. In *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. Laragh JH, Brenner BM, Raven Press, New York 1097–1108.
7. DeFalco M, Pollio F, Scaramellino M (2000) Homocysteinemia during pregnancy and placental disease. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 27: 188–90.
8. Dimitrova KR, DeGroot K, Myers AK, Kim YD (2002) Estrogen and homocysteine. *Cardiovasc-Res*, 53: 577–588.
9. Ubbink JB, Becker PJ, Vennaak WJ, Delport R (1995) Results of B-vitamin in supplementation study used in a prediction mode T to define a reference range for plasma homocysteine. *Clin Chem*, 41: 1033–1037.
10. Bushnell CD, Goldstein LB (2002) Homocysteine testing in patients with acute ischemic stroke. *Neurology*, 59: 1541–1546.
11. den-Heijer T, Vermeer SE, Clarke R (2003) Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly. *Brain a Journal of Neurology*, 126 (Pt 1): 170–175.
12. Domagała B, Sanak M, Czachór R, Szczeklik A (1997) Hiperhomocysteinemia i jej związek z miażdżycą tętnic. *Pol Arch Med Wew*, 98: 153–162.
13. van-Wersch JW, Janssens I, Zandvoort J (2002) Folic acid, Vitamin B(12), and homocysteine in smoking and non-smoking pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 103: 18–21.
14. Waniek A, Wysocki J, Chorąży M (1990) Rola wolnych rodników w patologii człowieka. *Pol Tyg Lek*, 45: 195–199.

Interpretując wyniki, należy zwrócić uwagę na fakt, że stężenia podwyższone ponad normę odnotowano u palaczy tytoniu oraz u pacjentów ze stwierdzoną niewydolnością nerek [13].

Ocena przydatności oznaczeń homocysteiny w rutynowej diagnostyce chorych jest ostrożna. Badania w tym kierunku przeprowadza wielu specjalistów różnych dyscyplin medycznych. Oznaczenia prawdopodobnie powinny być wykonywane u osób ze stwierdzoną patologią naczyń o etiologii miażdżycowej oraz ze stwierdzonymi w rodzinie schorzeniami sercowo-naczyniowymi, przede wszystkim w celu zalecenia właściwej terapii.

Wnioski

1. Stężenie homocysteiny jest ważnym, niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia.
2. Oznaczenie stężenia homocysteiny powinno być badaniem rutynowym u pacjentów ze stwierdzoną patologią naczyniową oraz u osób obciążonych genetycznie.

15. Wasilewska A, Szydłowska-Lysiak W (1999) Rola homocysteiny jako źródła dysfunkcji śródbłonna naczyń: niezależny czynnik ryzyka miażdżycy. *Żywnie człowieka i metabolizm*, XXVI, nr 3.
16. Guillard J, Forier A, Potier De Couray G (2003) Alpha Hyperhomocysteinemiae facteur de risque cardiovasculaire on simple margneur? *Pathol Biol*, 51: 101–110.
17. Cisternas M, Gutierrez MA, Klaassen J (2002) Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum*, 29: 1619–1622.
18. Suliman ME, Stenvinkel P, Barany P (2003) Hiperhomocysteinemia and its relationship to cardiovascular disease in ESRD: influence of hypoalbuminemia, malnutrition, inflammation, and diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 41 (3 Suppl 2): 89–95.
19. Kim KN, Kim YJ, Chang N (2004) Effects of the interaction between the C677T 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and serum B vitamins on homocysteine levels in pregnant women. *Eur J Clin Nutr*, 58: 10–16.
20. Hirsch S, Pia De la Maza M (2002) Hyperhomocysteinemia and endothelial function in young subjects: effects of vitamin supplementation. *Clin Cardiol*, 25: 495–501.
21. Ubbink JB, van der Merve A, Delport A et al (1996) The effect of subnormal vitamin B6 status on homocysteine metabolism. *J Clin Invest*, 98: 177–184.