

Η υψηλή συγκέντρωση της κρεατινίνης του ορού, όχι η υπερομοκυστεΐναιμία, σχετίζεται με το ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής

Β. Αράπογλου¹, Δ. Ρίζος², Χ. Καλκανδής¹, Δ. Δαφνής¹, Θ. Κώτσος¹, Κ. Κατσόνης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Να καθοριστεί ο ρόλος της υπερομοκυστεΐναιμίας (υΟκ) και της συγκέντρωσης της κρεατινίνης ορού (Κρ) στη δημιουργία του ανευρύσματος κοιλιακής αορτής (ΑΚΑ).

Υλικό και Μέθοδοι: Από τον Ιούνιο του 2002 μέχρι το Δεκέμβριο του 2006, εβδομήντα έξι (76) άρρενες ασθενείς, που απευθύνθηκαν στο αγγειοχειρουργικό τμήμα και διαγνώστηκαν για πρώτη φορά ασυμπτωματικό, μη ραγέν ΑΚΑ, συγκρίθηκαν με πενήντα ένα (51) ασθενείς με παρόμοια ηλικία και ίδιο φύλο χωρίς ΑΚΑ, νοσηλευόμενους στους θαλάμους της χειρουργικής κλινικής, στο Αρεταίειο Νοσοκομείο. Εκτιμήθηκε η συσχέτιση του αναδυόμενου παράγοντα κινδύνου της (υΟκ) στην ανάπτυξη ΑΚΑ μετά από ρύθμιση των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης για ΑΚΑ, λαμβάνοντας υπόψη την (Κρ), η οποία είναι παράγοντας πρόκλησης (υΟκ), καθώς και ένας νέος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΑΚΑ.

Αποτελέσματα: Ο κίνδυνος (OR) της (υΟκ) για την εμφάνιση ΑΚΑ, χωρίς προσαρμογές με άλλους παράγοντες, βρέθηκε να είναι 2,33 (95% C.I. 0,85–6,34). Μετά τη διόρθωση με την κρεατινίνη, ο κίνδυνος μειώθηκε στο 1,16 (0,37–3,6). Σε μονοπαραγοντική ανάλυση, ο κίνδυνος (Κρ) για την εμφάνιση ΑΚΑ ήταν (OR) 1,8 (1,28–2,66). Αυτός ο κίνδυνος βρέθηκε να συσχετίζεται ανεξάρτητα OR 1,6 (1,07–2,43) με το ΑΚΑ, μετά τις διορθώσεις με τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης για ΑΚΑ, το κάπνισμα, την υπέρταση, την υπερχοληστεριναιμία και το σακχαρώδη διαβήτη.

Συμπέρασμα: Τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι οι υψηλές τιμές κρεατινίνης, και όχι η υπερομοκυστεΐναιμία, είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση ΑΚΑ.

Όροι ευρετηρίου: Ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης, ομοκυστεΐνη, κρεατινίνη.

¹Αγγειοχειρουργικό Τμήμα, Β' Χειρουργικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο.

²Ορμονολογικό Εργαστήριο Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αν και ακόμη η περίπλοκη παθογένεια του ΑΚΑ¹ είναι υπό συζήτηση, η ανάπτυξή του έχει αποδοθεί στην αθηρωματική εκφύλιση του τοιχώματος της αορτής καθώς και στη συστηματική αθηρωμάτωση, χωρίς όμως να έχει καθοριστεί μία ξεκάθαρη αιτιολογική σχέση¹.

Ένας αριθμός προηγούμενων μελετών^{2,3,4,5,6,7,8,9} και η μεγαλύτερη μέχρι σήμερα επιδημιολογική μελέτη για το ΑΚΑ¹⁰, επιβεβαιώνουν ότι το ΑΚΑ και η αθηρωμάτωση μοιράζονται πολλούς, αλλά όχι όλους τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Η (uOκ) πρόσφατα αναγνωρίστηκε σαν ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου αθηρωματικής αγγειακής νόσου¹¹, αν και ο ρόλος της σαν αιτιολογικός παράγοντας αμφισβητείται¹², καθώς και στη δημιουργία του ΑΚΑ^{13,14,15}.

Η αυξημένη συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης του πλάσματος, σε αγγειακούς ασθενείς, έχει αποδοθεί σε διάφορες γενετικές ανωμαλίες του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης¹⁶, εμπλέκοντας την C677T παραλλαγή της methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) σαν την πιο συχνή αιτία (uOκ)¹⁷, καθώς και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η χαμηλή διαίτα με φυλλικό οξύ, βιταμίνη Β6 και Β12 ή τη χρόνια λήψη ορισμένων φαρμάκων¹⁸. Η νεφρική δυσλειτουργία, εκτιμώμενη με την (Κρ), είναι ένας παράγοντας αύξησης της συγκέντρωσης της ομοκυστεΐνης^{19,20} καθώς και ένας καθιερωμένος δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου^{20,21,22,23} και ένας πρόσφατα προτεινόμενος παράγοντας κινδύνου κλινικά διαγνωσμένων ΑΚΑ¹⁰. Η ομοκυστεΐνη μπορεί να αυξηθεί επίσης μετά από βλάβη ιστών¹⁹, όπως στην οξεία φάση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου²⁴, εγκεφαλικό επεισόδιο²⁵ ή χρόνια κρίσιμη ισχαιμία κάτω άκρων¹⁴.

Πρόσφατες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συχνότητα των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης είναι υψηλή στον ελληνικό πληθυσμό²⁶ και ότι υπάρχει σαφής διαφορά των επιπέδων ομοκυστεΐνης μεταξύ Βόρειας και Νότιας Ευρώπης, με ιδιαίτερα υψηλές τιμές για άτομα από την Ιταλία και την Ελλάδα. Σε αυτή τη μελέτη διερευνήθηκε ο ρόλος της (uOκ) σαν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου στη δημιουργία ΑΚΑ σε Έλληνες ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψη την κρεατινίνη του ορού μετά από διορθώσεις των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στρατηγική έρευνας

Εβδομήντα έξι (76) Έλληνες άρρηνες ασθενείς με

ασυμπτωματικό, χωρίς ρήξη ΑΚΑ, οι οποίοι προσήλθαν για πρώτη φορά στην Αγγειοχειρουργική Μονάδα του Αρεταίειου Νοσοκομείου της Αθήνας, μεταξύ Ιουνίου 2002 και Δεκεμβρίου 2006, αποτέλεσαν την ομάδα μελέτης.

ΑΚΑ ορίστηκε η εντοπισμένη διάταση της κοιλιακής αορτής, κάτω από την έκφυση των νεφρικών αρτηριών, με διάμετρο μεγαλύτερη των 30 χιλιοστών μετρημένη με υπολογιστική τομογραφία (ΥΤ) κοιλίας.

Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν πενήντα ένα (51) Έλληνες ασθενείς, με το ίδιο φύλο και παρόμοια ηλικία, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν την ίδια περίοδο στους θαλάμους της Χειρουργικής Κλινικής στο Αρεταίειο Νοσοκομείο ελεύθεροι από ΑΚΑ, όπως αποδείχτηκε μετά από εξέταση με ΥΤ κοιλίας, η οποία έγινε για άλλους λόγους και οι οποίοι επίσης ήταν ελεύθεροι από συμπτωματική ή ασυμπτωματική αθηρωματική νόσο: στεφανιαία νόσο (έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη, επεμβάσεις επαναιμάτωσης στεφανιαίων), εγκεφαλική ισχαιμία (ισχαιμική μη καρδιογενής εγκεφαλική αποπληξία ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή επεμβάσεις επαναιμάτωσης έσω καρωτίδας), ασυμπτωματική στένωση έσω καρωτίδας μεγαλύτερη του 50%, περιφερική αποφρακτική αγγειακή νόσο (σταδίου II ή επεμβάσεις επαναιμάτωσης σε περιφερικές αρτηρίες), σφυρο-βραχιόνιο δείκτη<0,9.

Στα δημογραφικά στοιχεία της ομάδας των ασθενών με ΑΚΑ και της ομάδας ελέγχου καταγράφηκαν: η ηλικία, το ιστορικό αθηρωματικών παραγόντων κινδύνου, το ατομικό αναμνηστικό και η λήψη φαρμάκων. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς, και από τις δύο ομάδες, με ιστορικό νόσων ή ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής που μπορούσαν να έχουν επίδραση στο μεταβολισμό του φυλλικού οξέος, των βιταμινών Β6 και Β12, ώστε να αυξήσουν τη συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης του πλάσματος¹⁸. Επίσης, αποκλείστηκαν ασθενείς των οποίων τα επίπεδα ομοκυστεΐνης θα μπορούσαν να αυξηθούν κατά την οξεία φάση αγγειακής νόσου.

Η Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Αρεταίειου Νοσοκομείου αποδέχτηκε το πρωτόκολλο μελέτης. Όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς έδωσαν γραπτή συγκατάθεση.

Παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης

Υπέρταση ορίστηκε η συστολική αρτηριακή πίεση>140 mm Hg ή η διαστολική αρτηριακή πίεση>90 mm Hg ή η χρήση οποιασδήποτε αντιυπερτασικής αγωγής.

Υπερχοληστεριναιμία ορίστηκε η συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης του ορού>200 mg/dL ή η χρήση

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία ομάδας ελέγχου και ασθενών με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής (ΑΚΑ)

	Ομάδα ελέγχου n=51	ΑΚΑ n=76	P
Ηλικία	67.2 (10.1)	69.1 (6.4)	0.2
Κάπνισμα, n(%)	20 (39.2)	51 (67.1)	0.002
Συστολική αρτ. πίεση (mm Hg)	141.6 (18.6)	144.2 (19.7)	0.45
Διαστολική αρτ. πίεση (mm Hg)	81.4 (12.4)	84.1 (11.7)	0.2
Αντιυπερτασική αγωγή, n(%)	14 (27.4)	46 (60.5)	0.0002
Ολική Χοληστερ.(mg/dl)	210.2 (43.9)	220.3 (43)	0.2
Αντιλιπιδική αγωγή, n(%)	15 (29.4)	42 (55.2)	0.004
Σακχ.διαβήτης, n(%)	13 (25.4)	20 (26.3)	0.9
Ομοκυστεΐνη μmol/L	13.5 (3.6)	15.9 (5.4)	0.008
Κρεατινίνη mg/dl	0.9 (0.1)	1.06 (0.3)	0.001
>90% Ομοκυστεΐνης, n(%)		18 (23.6)	

Οι τιμές είναι μέση τιμή με σταθερή απόκλιση n % στην παρένθεση

αντιλιπιδικών φαρμάκων.

Σακχαρώδης διαβήτης ορίστηκε από επίπεδα γλυκόζης αίματος >110 mg/dL ή τη χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων.

Το ιστορικό καπνίσματος κατηγοριοποιήθηκε βασισμένο σε προσωπική αναφορά. Καπνιστές θεωρήθηκαν οι ενεργείς και πρώην καπνιστές. Άτομα που ήταν ενεργοί καπνιστές στο ιστορικό τους θεωρήθηκαν ενεργοί καπνιστές. Πρώην καπνιστές ορίστηκαν όσοι, με προσωπική τους αναφορά, είχαν καπνίσει πάνω από εκατό (100) τσιγάρα στη ζωή τους και είχαν διακόψει το κάπνισμα²⁷. Οι μη-καπνιστές ορίστηκαν με δική τους προσωπική αναφορά.

Υπερομοκυστεΐναιμία ορίστηκε η συγκέντρωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης πλάσματος πάνω από το 90% των επιπέδων της ομάδας ελέγχου²⁸.

Βιοχημική ανάλυση

Μετά από ολονύκτια νηστεία, λήφθηκαν δείγματα φλεβικού αίματος το πρωί της επόμενης ημέρας μεταξύ 08:30 π.μ. και 09:30 π.μ. Προσδιορίστηκαν τα επίπεδα γλυκόζης, ολικής χοληστερόλης και κρεατινίνης ορού με τη χρησιμοποίηση αυτόματου αναλυτή RA 500 (Technicon Instrument Corporation, Tarry Town, N.Y.W USA), σύμ-

φωνα με τις τεχνικές προδιαγραφές του κατασκευαστή. Οι συγκεντρώσεις της ολικής ομοκυστεΐνης πλάσματος (οΟκ), δηλαδή η ομοκυστεΐνη, η διφωσφορική ομοκυστεΐνη και η μικτή διφωσφορική ομοκυστεΐνη-κυστεΐνη, όλες στην ελεύθερη και στη συνδεδεμένη με πρωτεΐνη μορφή τους, μετρήθηκαν από κατεψυγμένο (-70°C) EDTA πλάσμα με αναλυτή Abbott IMx.

Στατιστική ανάλυση

Οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν με λογισμικό SPSS version 13,0 (inc.Chicago, Illinois). Οι τιμές εκφράστηκαν σαν μέση τιμή+σταθερή απόκλιση (standard deviation). Οι δοκιμασίες Pearson's, χ^2 test, t-test εφαρμόστηκαν για τη σύγκριση των βασικών χαρακτηριστικών των ομάδων μελέτης.

Για να εκτιμηθεί το διαγώνιο πηλίκο (OR) κινδύνου εμφάνισης ΑΚΑ, οι συγκεντρώσεις της (οΟκ) χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, πάνω και κάτω από το 90^ο εκατοστημόριο της (οΟκ), και οι συγκεντρώσεις της κρεατινίνης ορού χωρίστηκαν σε τεταρτημόρια και αναλύθηκαν σαν ποιοτικές μεταβλητές έτσι ώστε να εκτιμηθεί ο κίνδυνος και η σχέση με τα επίπεδα της κρεατινίνης.

Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της λογαριθμιστικής εξάρτησης (Logistic regression), με ΑΚΑ και χωρίς ΑΚΑ,

σαν διχοτομική εξαρτημένη μεταβλητή. Μετρήσαμε τον κίνδυνο ΑΚΑ με την (uOk) και την (Kp). Χρησιμοποιήσαμε ένα μοντέλο πολλών μεταβλητών για να διορθώσουμε το OR της (uOk), πρώτα με την (Kp) και μετά με τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης. Τελικά, προσαρμόσαμε το OR για τα τεταρτημόρια κρεατινίνης με τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης. Στο μοντέλο πολλών μεταβλητών, περιελήφθησαν οι μεταβλητές που βρέθηκαν να συσχετίζονται με τον κίνδυνο για ΑΚΑ με $p < 0,1$. Το $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό. Μέσες τιμές, εκατοστιαίες αναλογίες και διαγώνια πηλίκια παρουσιάστηκαν με 95% διαστήματα αξιοπιστίας, (CI) 95%.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι εβδομήντα έξι (76) άρρενες ασθενείς, μέσης ηλικίας 69,1 έτη, με ΑΚΑ (μέση διάμετρος 5,28±1,09 εκατοστά και με εύρος κατανομής 3,68–9,0 εκατοστά) συγκρίθηκαν με πενήντα ένα (51) ασθενείς της ομάδας ελέγχου που ήταν όμοιοι σε φύλο και ηλικία. Τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με και χωρίς (ΑΚΑ) βρίσκονται στον Πίνακα 1.

Η σχέση μεγέθους του ΑΚΑ με την ηλικία των ασθενών και τα επίπεδα της (uOk) δε βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική ($p > 0,05$).

Σαράντα δύο (42) από τους εβδομήντα έξι (76) ασθενείς (55,26%) στην ομάδα με ΑΚΑ είχαν ενδείξεις αθηρωμάτωσης, ασυμπτωματικής ή συμπτωματικής, όχι όμως σε ημέρες μετά από μία οξεία αγγειακή νόσο.

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, ο κίνδυνος της (uOk), με 95% (CI) για την εμφάνιση ΑΚΑ ήταν OR 2,33 (0,85–6,34). Μετά τη διόρθωση με τη συγκέντρωση της κρεατινίνης ορού, αυτός ο κίνδυνος μειώθηκε στο 1,16 (0,37–3,6) με μία μικρή περαιτέρω ελάττωση στο 1 (0,29–3,5), μετά τις διορθώσεις με το κάπνισμα, την υπέρταση, την υπερχοληστεριναιμία και το σακχαρώδη διαβήτη.

Η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η (Kp) αποτελεί σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης ΑΚΑ, OR 1,8 (1,28–2,66), ο οποίος παρέμεινε και μετά τις διορθώσεις με την (uOk), το κάπνισμα, την υπέρταση, την υπερχοληστεριναιμία και το σακχαρώδη διαβήτη, OR 1,6 (1,0–2,5) και ήταν πιο εμφανής με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις της (Kp), OR 9 (1,3–61,4). (Πίνακας 2)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από πολλές ενδείξεις, η μετάλλαξη C677T της MTHFR θεωρείται η συνθεστέρα αιτία (uOk)¹⁷. Η συχνότητα της μετάλλαξης C677T της MTHFR διαφέρει ευρέως σε δια-

Πίνακας 2. Διαγώνια πηλίκια κινδύνου εμφάνισης ΑΚΑ, για την υπερομοκυστεϊναιμία και τις συγκεντρώσεις της κρεατινίνης

	OR	CI 95%
Υπερομοκυστεϊναιμία	0.7	0.1-2.9
Κρεατινίνη		
<0.8		
0.8-0.9	0.9	0.3-2.8
0.9-1.1	1.8	0.6-5.2
>1.1	9	1.3-61.4
Κάπνισμα	3.2	1.3-7.7
Υπέρταση	3.6	1.5-8.8
Υπερχοληστερολαιμία	2	0.8-4.7
Διαβήτης	1.1	0.4-3

φορετικούς πληθυσμούς στον κόσμο και υπάρχει σαφής διαφορά στην Ευρώπη, όπου η συχνότητα της μετάλλαξης αυξάνει από το Βορρά στο Νότο με ειδικότερα υψηλές τιμές στην Ελλάδα και την Ιταλία¹⁷. Στα αποτελέσματά μας, η συχνότητα 23,6% της (uOk) στην ομάδα με ΑΚΑ, είναι σε αντίθεση με άλλους συγγραφείς που βρήκαν μία επικράτηση της (uOk) στο 48-68% σε ασθενείς με ΑΚΑ^{13,14,15,29} και σε συμφωνία με προηγούμενη έρευνα ότι η συγκέντρωση ομοκυστεϊνης δε συνδέεται με ΑΚΑ³⁰.

Ο γονότυπος MTHFR στους ασθενείς μας δεν καθορίστηκε. Όμως, η μετάλλαξη C677T της MTHFR δε βρέθηκε να συνδέεται με ΑΚΑ σε πρόσφατες μελέτες από την Ιταλία^{13,31}, την Ολλανδία³⁰ και τη Νέα Ζηλανδία³², αν και μία Πολωνική έρευνα παρέχει ενδείξεις ότι η C677T μετάλλαξη της MTHFR αποτελεί παράγοντα κινδύνου ΑΚΑ³³.

Οι λίγες μελέτες που έδειξαν ότι ασθενείς με ΑΚΑ έχουν αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεϊνης πλάσματος, δεν έλαβαν υπόψη ότι η συγκέντρωση ομοκυστεϊνης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως το φύλο, η ηλικία και ειδικά η νεφρική λειτουργία, και ότι, σε πολλούς ασθενείς με ΑΚΑ, η νεφρική λειτουργία είναι επηρεασμένη και ότι συσχετίζεται ανεξάρτητα με το ΑΚΑ^{10,34}.

Στη μελέτη μας, η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η (uOk) είχε μία ελαφρά, όχι σημαντική, συσχέτιση με τον κίνδυνο για ΑΚΑ. Αυτή η εκτίμηση κινδύνου ελαττώθηκε σημαντικά μετά από τη διόρθωση με τη συγκέντρωση της κρεατινίνης. Αυτό υποστηρίζει τις ενδείξεις, από προηγούμενα ευρήματα, ότι η ομοκυστεϊνη με το ΑΚΑ δεν έχουν αιτιολογική συσχέτιση, χωρίς την επίδραση άλλων

εμπλεκόμενων παραγόντων³⁰, επιπρόσθετα και για το λόγο ότι η ομοκυστεΐνη, μετά τη χορήγηση μεθειονίνης (η οποία επηρεάζεται λιγότερο από τη νεφρική λειτουργία) δεν είναι παράγοντας κινδύνου για ΑΚΑ³⁰.

Όλα τα ΑΚΑ, στη μελέτη μας, ήταν ασυμπτωματικά, χωρίς ρήξη, ενώ οι ασθενείς με ΑΚΑ και συμπτωματική αθηρωμάτωση δε μελετήθηκαν, όπως αυτοί μετά από πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου²⁴ ή εγκεφαλικό ισχαιμικό επεισόδιο²⁵, οι οποίοι θα είχαν αυξημένη ομοκυστεΐνη (υΟΚ), αλλά ούτε και οι ασθενείς με χρόνια κρίσιμη ισχαιμία των κάτω άκρων, στους οποίους έχει βρεθεί αυξημένη επίπτωση (υΟΚ)¹⁴. Υπάρχει ένδειξη ότι η συγκέντρωση ομοκυστεΐνης του πλάσματος αυξάνει μετά από βλάβη των ιστών. Το παγιδευμένο αίμα στον ισχαιμικό ιστό μπορεί επίσης να συμβάλλει στην αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης στα πρώιμα στάδια της ισχαιμίας, επειδή η βλάβη των ιστών επιταχύνει ειδικές αντιδράσεις μεθυλίωσης της αδενοσυλομοκυστεΐνης και της S-αδενοσυλομοκυστεΐνης σε ομοκυστεΐνη¹⁹.

Το παγιδευμένο αίμα στον ισχαιμικό ιστό, μη όντας ικανό να περάσει από το ήπαρ και τους νεφρούς για την κάθαρση της περίσσειας ομοκυστεΐνης, μπορεί επίσης να συμβάλλει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης στα πρώιμα στάδια της ισχαιμίας¹⁹.

Δε βρέθηκε στη μελέτη μας συσχετισμός μεγέθους ΑΚΑ με τα επίπεδα (οΟΚ). Πρόσφατες έρευνες έδειξαν σχέση μεταξύ επιπέδων (οΟΚ) και μεγαλύτερων ΑΚΑ, ενώ άλλες δεν έδειξαν συσχετισμό μεταξύ επιπέδων (οΟΚ) και αύξησης μεγέθους ΑΚΑ^{31,35,36}. Πρόσφατα, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ (οΟΚ) και βαθμού αύξησης ΑΚΑ²⁹. Αναρωτιόμαστε αν η (οΟΚ) έχει ρόλο στη δημιουργία ΑΚΑ ή είναι απλά ένας δείκτης της αύξησης του ανευρύσματος, εξαιτίας της βλάβης των τοιχωμάτων της αορτής.

Τα ευρήματά μας ότι η υψηλή κρεατινίνη (ένας δείκτης μειωμένης νεφρικής λειτουργίας) συσχετίζεται ανεξάρτητα με ΑΚΑ συμφωνούν με μία προηγούμενη έρευνα³⁴ και με τη μεγαλύτερη πρόσφατη επιδημιολογική πολυεθνική μελέτη¹⁰, όπου τα ευρήματα τονίζουν τη σημασία της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη ΑΚΑ. Η συστηματική φλεγμονή, με την οποία η (οΟΚ) δε συσχετίζεται, αναδύεται σαν ένας μείζων παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια²⁰. Αν αυτή η συστηματική φλεγμονή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη ΑΚΑ, πρέπει να διερευνηθεί.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η υψηλή συγκέντρωση της κρεατινίνης του ορού,

και όχι η υπερομοκυστεΐναιμία, φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής.

ABSTRACT

High serum creatinine, not hyperhomocysteinemia, is associated with abdominal aortic aneurysm

Arapoglou V.¹, Rizos D.², Kalkandis C.¹, Dafnis D.¹, Kotsis T.¹, Katsenis K.¹

¹Vascular Surgical Unit, 2nd Surgical Department, Aretaieion Hospital, Medical School, Athens University, Greece

²Hormone Laboratory, Aretaieion Hospital, Medical School, Athens University, Greece

Purpose: To define the role of hyperhomocysteinemia (hHcy) and serum creatinine concentration (Creat), in the development of abdominal aortic aneurysm (AAA).

Material and methods: Between June 2002 and December 2006, 76 newly-diagnosed male patients, with asymptomatic, not ruptured AAA referred to the vascular surgical unit, were compared with 51 male age-matched patients without AAA of general surgery clinic, at Aretaieion University Hospital in Athens, Greece. The association of the novel risk factor hHcy for developing AAA was evaluated, after adjustment for traditional atherosclerotic risk factors for AAA, taking into account serum creatinine, which is a confounder of hHcy and also a novel risk factor for AAA.

Results: Crude odds ratio (OR) of hHcy for the risk of AAA was found to be 2.33 (95% CI: 0.85-6.34). After adjustment for Creat, this OR decreased to 1.16 (0.37-3.6). Univariate analysis of Creat showed an OR 1.8 (1.28-2.66) for the risk of AAA. This risk was found independently associated with AAA, OR 1.6 (1.07-2.43), after adjustment for traditional atherosclerotic risk factors: smoking, hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus.

Conclusion: Our findings suggest that high creatinine concentration, but not hyperhomocysteinemia, is an independent risk factor in the development of AAA.

Key words: Abdominal aortic aneurysm, atherosclerotic risk factors, homocysteine, creatinine

Διεύθυνση Αλληλογραφίας

Βασίλειος Αράπογλου
Αγγειοχειρουργικό Τμήμα, Β' Χειρουργικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών
Αρεταίειο Νοσοκομείο
Λεωφ. Βασ. Σοφίας 76, 12158 Αθήνα
Τηλ.: 210 7286152-6976798535
e-mail: arapoglu@aretaieio.uoa.gr

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thompson RW, Geraghty PJ, Lee JK. Abdominal aortic aneurysms: basic mechanisms and clinical implications. *Curr Probl Surg*. 39 (2002), pp. 110–230.
2. Lederle F, Johnson G, Wilson S, Chute E, Hye R and Makaroun M et al, and the Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators The aneurysm detection and management study screening program. Validation cohort and final results, *Arch Intern Med* 160 (2000), pp. 1425–1430.
3. Singh K, Bønaa K, Jacobsen B, Bjørk L and Solberg S, Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study The Tromsø study, *Am J Epidemiol* 154 (2001), pp. 236–244.
4. Vardulaki K, Walker N, Day N, Duffy S, Ashton H, Scott A, Quantifying the risk of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm, *Br J Surg* 87 (2000), pp. 195–200.
5. Wanhainen D, Bergqvist K, Boman T, Nilsson K, Rutegård J, Björck M. Risk factors associated with abdominal aortic aneurysm: A population-based study with historical and current data. *J Vasc Surg* 41 (2005), pp.390-396.
6. Simoni G, Pastorino C, Perrone R, Ardia A, Gianrossi R and Decian F et al, Screening for abdominal aortic aneurysms and associated risk factors in a general population, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 10 (1995), pp. 207–210.
7. Lindblad B, Borner G and Gottsater A. Factors Associated with Development of Large Abdominal Aortic Aneurysm in Middle-aged Men *Eur J Vasc Endovasc Surg* 30 (2005), pp.346–352.
8. Goessens BM, Visseren FL, Algra, Banga JD, Y van der Graaf; SMART Study Group Screening for asymptomatic cardiovascular disease with non-invasive imaging in patients at high-risk and low-risk according to the European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention: The SMART study *J Vasc Surg*. 43 (2006), pp. 525-532.
9. Shteinberg D, Halak M, Shapiro S, Kinarty A, Sobol E and Lahat N et al, Abdominal aortic aneurysm and aortic occlusive disease: a comparison of risk factors and inflammatory response, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 20 (2000), pp. 462–465.
10. Iribarren C, Darbinian JA, Go AS, Fireman BH, Lee CD, Grey DP. Traditional and Novel Risk Factors for Clinically Diagnosed Abdominal Aortic Aneurysm: The Kaiser Multiphasic Health Checkup Cohort Study, *Annals of Epidemiology* 17 (2007), pp. 669-678.
11. Boers GH. Mild hyperhomocysteinemia is an independent risk factor of arterial vascular disease. *Semin Thromb Hemost*.. 26 (2000), pp. 291–295.
12. Ueland PM, Refsum H, Beresford SA and Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72, (2000), pp. 324-332.
13. Brunelli T, Prisco D, Fedi S, Rogolino A, Farsi A, Marcucci R, Giusti B, Pratesi C, Pulli R, Gensini GF, Abbate R, Pepe G, High pre R valence of mild hyperhomocysteinemia in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 32 (2000), pp. 531–536.
14. Spark JI, Laws P and Fritridge R. The Incidence of Hyperhomocysteinemia in Vascular Patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 26 (2003), pp. 558–561.
15. Warsi A, Davies B, Morris-Stiff G, Hullin D and Lewis MH. Abdominal Aortic Aneurysm and its Correlation to Plasma Homocysteine, and Vitamins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 27 (2004), pp. 75–79.
16. Refsum H, Ueland PM, Nygard O and Vollset SE, Homocysteine and cardiovascular disease, *Annu Rev Med* 49 (1998), pp. 31–62.
17. Gudnason V, Stansbie D, Scott J, Bowron A, Nicaud V and Humphries S, C677T (thermolabile alanine/valine) polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): its frequency and impact on plasma homocysteine concentrations in different European populations (EARS group), *Atherosclerosis* 136 (1998), pp. 347–354.
18. Hankey GJ and Eikelboom JW, Ho WK, F. van Bockxmeer M. Homocysteine and vascular disease. *MJA* 181 (2004), pp. 314-318.
19. Dudman NPB. An alternative view of homocysteine. *Lancet*. 354 (1999), pp. 2072-2074.
20. Mezzano D, OPais E, Aranda E, Panes O, Downey P, Ortiz M, Tagle R, González F, Quiroga T, Caceres M S, Leighton F and Pereira J. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia *Kidney International* 60 (2001) pp 1844–1850.
21. Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ and Visseren FL, Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm, *Atherosclerosis* 173 (2004), pp. 363–369.
22. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE and Hsu CY, Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization, *N Engl J Med* 351 (2004), pp. 1296–1305.
23. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright Jr JT and Whelton PK et al., Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate, *Ann Intern Med* 144 (2006), pp. 172–180.
24. Egerton W, Silberberg JS, Crooks R, Ray C, Xie L and Dudman NPB, Plasma levels of homocyst(e)ine during the acute phase response, *Am J Cardiol* 77 (1996), pp. 759–761.
25. Lindgren A, Brattstrom LE, Norving B, Hultberg B, Andersson A and Johansson BB, Plasma homocysteine in the acute and convalescent phase after stroke, *Stroke* 26 (1995), pp. 795–800.
26. Pitsavos C, Panagiotakos D, Chrysoshoou C and Stefanadis C, Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA

- study, BMC Public Health 3 (2003), pp. 32.
27. Bakhru A and Erlinger TP. Smoking Cessation and Cardiovascular Disease Risk Factors: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, PLoS Med.; 2(6) (2005) e160.
 28. Fortin LJ and Genest J, Jr, Measurement of homocyst(e)ine in the prediction of arteriosclerosis. Clin Biochem 28 (1995), pp. 155-162.
 29. Halazun KJ, Bofkin KA, Asthana S, Evans C, Henderson M and Spark JI. Hyperhomocysteinaemia is Associated with the Rate of Abdominal Aortic Aneurysm Expansion. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2006 Article in Press.
 30. Peeters AC, van Landeghem BA, Graafsma SJ, Kranendonk SE, Hermus AR, Blom HJ, den Heijer M. Low vitamin B6, and not plasma homocysteine concentration, as risk factor for abdominal aortic aneurysm: A retrospective case-control study, J Vasc Surg 45 (2007) pp 701-705.
 31. Sofi F, Marcucci R, Giusti B, Pratesi G, Lari B, Sestini I, Lo Sapio P, Pulli R, Pratesi C, Abbate R, Gensini GF, High levels of homocysteine, lipoprotein (a) and plasminogen activator inhibitor-1 are present in patients with abdominal aortic aneurysm Thrombosis and Haemostasis 94 (2005) pp 1094-1098.
 32. Jones GT, Harris EL, Phillips LV, van Rij AM. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism does not associate with susceptibility to abdominal aortic aneurysm. Eur J Vasc Endovasc Surg. 30 (2005) pp 137-42.
 33. Strauss E, Waliszewski K, Gabriel M, Zapalski S and Pawlak AL, Increased risk of the abdominal aortic aneurysm in carriers of the MTHFR 677T allele, J Appl Genet 44 (2003) pp. 85-93.
 34. Alcorn HG, Wolfson SK, Sutton-Tyrrell K, Kuller LH and O'Leary D, Risk factors for abdominal aortic aneurysms in older adults enrolled in The Cardiovascular Health Study, Arterioscler Thromb Vasc Biol 16 (1996), pp. 963-970.
 35. Giusti B, Marcucci R, Lapini I, Sestini I, Lenti M and Yacoub M et al., Role of hyperhomocysteinemia in aortic disease, Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 50 (2004 Dec) (8), pp. 945-952.
 36. Lindholt JS, Jorgensen B, Shi GP and Henneberg EW, Relationships between activators and inhibitors of plasminogen, and the progression of small abdominal aortic aneurysms, Eur J Vasc Endovasc Surg 25 (2003 Jun) (6), pp. 546-551.



ΒΕΛΙΣΣΑΡΙΔΗΣ
ΓΙΩΡΓ. (1909-1994)
«Γιορτινό λαϊκό
μοτίβο»
σα. 82/120, 1970,
19,9x8,5 εκ.,
ΞΥΛΟΓΡΑΦΙΑ