

RAFAŁ PORĘBA¹, ANNA SKOCZYŃSKA¹, ARKADIUSZ DERKACZ²,
ANNA SZYMAŃSKA-CHABOWSKA¹, RYSZARD ANDRZEJAK¹

Ocena stężenia homocysteiny w surowicy osób zawodowo narażonych na działanie ołowiu

The Evaluation of the Serum Homocysteine Concentration in Workers Occupationally Exposed to Lead

¹ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego AM we Wrocławiu

² Katedra i Klinika Kardiologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Wprowadzenie. Hiperhomocysteinemia jest uznanym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy tętnic wieńcowych, mózgowych i obwodowych. Zawodowe narażenie na działanie ołowiu może powodować miażdżycę i nadciśnienie tętnicze.

Cel pracy. Ocena stężenia homocysteiny u hutników narażonych na działanie ołowiu.

Materiał i metody. Badaniami objęto 94 mężczyzn: 35 hutników (średnia wieku $48,3 \pm 5,2$ roku), 39 mężczyzn z rozpoznaniem choroby niedokrwiennej serca i udokumentowaną miażdżycą naczyń niasierdziowych (średnia wieku $60,1 \pm 10,2$ roku) oraz 20 zdrowych mężczyzn (średnia wieku $49,0 \pm 8,2$ roku), stanowiących grupę kontrolną. U wszystkich badanych oznaczono we krwi stężenie homocysteiny, lipidów oraz stężenie selektyny E, biochemicznego wskaźnika funkcji śródbłonna.

Wyniki. Stężenie homocysteiny w surowicy osób zawodowo narażonych na działanie ołowiu było istotnie statystycznie większe niż w grupie kontrolnej ($p < 0,01$) oraz znacząco niższe niż w grupie chorych na chorobę niedokrwinną serca ($p < 0,05$). Stężenia selektyny E we wszystkich badanych grupach mężczyzn były podobne.

Wnioski. Istnieje uzasadnienie oznaczania stężenia homocysteiny u hutników zawodowo narażonych na działanie ołowiu w celu wyodrębnienia grupy osób obciążonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 3, 537–543).

Słowa kluczowe: homocysteina, ołów, śródbłonek naczyń, miażdżycy.

Abstract

Background. Hyperhomocysteinemia is a well-known risk factor of coronary arteries, brain vessels and peripheral atherosclerosis. Occupational exposure may induce atherosclerosis and hypertension.

Objectives. The aim of the study was to determine the homocysteine level in copper-smelters exposed to lead.

Material and Methods. The study group included 94 men: 35 copper-smelters (mean age 48.3 ± 5.2) occupationally exposed to lead, 39 men suffering from coronary heart disease (mean age 60.1 ± 10.2) and 20 healthy men (mean age 49.0 ± 8.2) as a control group. In all people concentration of homocysteine, peripheral blood lipid concentrations, and selectin E, biochemical parameter of endothelial function were measured.

Results. In a group of men occupationally exposed to lead homocysteine concentrations were increased in comparison to control group ($p < 0.01$), and decreased in comparison to men with coronary heart disease ($p < 0.01$). Serum concentration of selectin E was the same in all groups.

Conclusions. Estimations of homocysteine concentration in workers occupationally exposed to lead may be a valuable tools to determine the group of people with potentially increased risk of cardiovascular diseases (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 3, 537–543).

Key words: homocysteine, lead, endothelium, atherosclerosis.

Hiperhomocysteinemia jest uznanym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy niezależnym od hipercholesterolemii, nadciśnienia tętniczego lub palenia papierosów [1]. Zgodnie z rekomendacjami Komisji Profilaktyki Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, zwiększone stężenie homocysteiny jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca [2].

Homocysteina, obok cysteiny i glutationu, jest zaliczana do grupy aminokwasów tiolowych, spokrewnionych ze sobą i odgrywających znaczącą rolę w metabolizmie białek oraz utrzymaniu homeostazy komórkowej. Wspólnym elementem strukturalnym aminokwasów tiolowych jest niezmiennie reaktywna grupa sulfhydrylowa. Aminokwasy te biorą udział w procesach utleniania i redukcji, przenoszenia grup metylowych, wiązania dwutlenku węgla, a także w syntezie białek i detoksykacji. Aminokwasy tiolowe znajdują się w organizmie we wzajemnej równowadze dynamicznej i mogą być chemicznie przekształcane z jednego w drugi. Homocysteina może być katalizowana do cysteiny, a ta jest prekursorem glutationu. Niedobór glutationu, który jest „zmiataczem” wolnych rodników, prowadzi do oksydacyjnego uszkodzenia komórek [3]. Drugi tor przemian homocysteiny to metylacja do metioniny. W obu reakcjach biorą udział witaminy z grupy B. W pierwszej jest to fosforan pirydoksalu, czyli witamina B₆, a w drugiej kwas foliowy i kobalamina (witamina B₁₂). W sytuacji, gdy ilość wytwarzanej homocysteiny przekracza pojemność metaboliczną komórki, jej nadmiar przenika do przestrzeni międzykomórkowej, a następnie do krwi [4].

Rola homocysteiny w powstawaniu i progresji zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych jest złożona. Nadmiar homocysteiny jest przekształcany w wątrobie w tiolakton homocysteiny, który wykazuje właściwości agregacyjne wobec cholesterolu LDL w wyniku tiolowania wolnych grup aminowych. Takie agregaty lipoprotein o małej gęstości tworzą się w wątrobie, a po przedostaniu się do krwi są łatwiej wychwytywane przez makrofagii. Jest to jeden z mechanizmów, w których homocysteina pośredniczy w wytwarzaniu komórek piankowatych. Komórki te uwalniają z agregatów cholesterol i inne związki tłuszczowe, inicjując powstawanie blaszek miażdżycowych [5]. Uwolniony jednocześnie tiolakton homocysteiny działa na komórki śródbłonna naczyń, zmieniając ich powinowactwo do tlenu. Tym samym reaktywne rodniki tlenowe powodują większe uszkodzenie komórek śródbłonna, a co za tym idzie – powstawanie zakrzepów, nasilenie proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych, rozrost tkanki włóknistej i zmniejszenie elastyczności ścian naczyń [6]. Jednym z ważniejszych mechaniz-

mów miażdżycorodnego działania homocysteiny jest jej bezpośrednie, cytotoksyczne działanie na śródbłonek [7]. Cytotoksyczność homocysteiny najprawdopodobniej wynika z hamowania przez nią aktywności selenozależnej peroksydazy glutationu [8]. Poza tym homocysteina wykazuje właściwości prozakrzepowe. Osoby z hiperhomocysteinemią mają zwiększoną skłonność płytek krwi do agregacji, obniżone stężenie antytrombiny III, podwyższone stężenie czynnika VII oraz białka C-reaktywnego [9]. Homocysteina wykazuje także zdolność do tlenowej modyfikacji cholesterolu LDL i hamowania aktywności dysmutazy ponadtlenkowej [10]. Badania prowadzone przez Choya, polegające na inkubacji ludzkich komórek wątrobowych z 4 mM homocysteiną, wykazały wzrost wytwarzania cholesterolu i sekrecji apolipoproteiny B-100 przez hepatocyty. Pobudzające działanie homocysteiny na syntezę cholesterolu może być wynikiem wzrostu aktywności reduktazy HMG-CoA [11]. Homocysteina może również wzmacniać proliferację mięśniówki gładkiej wskutek aktywacji białkowej kinazy o działaniu mitogennym [12].

Bardzo istotne, zwłaszcza w przypadku zawodowej, przewlekłej ekspozycji na ołów, są zmiany stwierdzane w układzie krążenia. Przedłużające się narażenie na działanie tego metalu może powodować miażdżycę i nadciśnienie tętnicze. Miażdżycorodne działanie ołowiu, sugerowane na podstawie badań epidemiologicznych i klinicznych, może zachodzić przez wpływ na zaburzenia gospodarki lipidowej, zmniejszanie aktywności enzymów antyoksydacyjnych oraz cytotoksyczne działanie na śródbłonek [13–15].

Celem przeprowadzonych badań była ocena stężenia homocysteiny w surowicy hutników narażonych na działanie ołowiu w odniesieniu do mężczyzn z angiograficznie potwierdzoną miażdżycą naczyń nasilonych oraz osób zdrowych. Poza tym analizowano ewentualne zmiany stężenia homocysteiny zależnie od stężenia wskaźników gospodarki lipidowej oraz stężenia selektyny-E, uznanego wskaźnika funkcji śródbłonna.

Material i metody

Badaniami objęto 94 mężczyzn: 35 pracowników huty miedzi zawodowo narażonych na działanie ołowiu (grupa I), 39 mężczyzn z rozpoznaniem choroby niedokrwiennej serca (CHD – *coronary heart disease*) i udokumentowaną miażdżycą naczyń nasilonych (grupa II) oraz 20 zdrowych mężczyzn, stanowiących grupę kontrolną (grupa III). Mężczyźni zakwalifikowani do badania nie chorowali na cukrzycę, nadciśnienie tętnicze ani inne choroby metaboliczne, które mogłyby mieć

wpływ na stężenie homocysteiny w surowicy. U wszystkich badanych osób stwierdzono prawidłową czynność nerek.

Osoby z grupy I to mężczyźni w wieku 37–56 lat (średnio $48,3 \pm 5,2$ roku), którzy pracują w hucie miedzi na wydziale metalurgicznym i przygotowania wsadu (wytapiacz metali, rafiniarz, konwertorowy), czyli na stanowiskach bezpośrednio związanych z działaniem metali ciężkich, przede wszystkim ołowiu. Staż pracy na tych stanowiskach wynosił 10–24 lat (średnio $17,5 \pm 7,2$ roku). Średnie stężenie ołowiu (Pb) we krwi w tej grupie wynosiło $472,50 \pm 95,51 \mu\text{g/l}$, kwasu delta-aminolewulinowego (ALA) w moczu: $4,32 \pm 1,27 \text{ mg/l}$ oraz wolnych protoporfiryn erytrocytarnych (FEP): $35,63 \pm 4,72 \mu\text{g/dl}$.

Osoby z grupy II to mężczyźni w wieku 40–78 lat (średnio $60,1 \pm 10,2$ roku), ze stabilną postacią choroby niedokrwiennej serca, u których stopień nasilenia dolegliwości wieńcowych (mierzonych w skali CCS – Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego) mieścił się w II lub III klasie. Wszyscy chorzy mieli potwierdzone testem wysiłkowym wskazania do przeprowadzenia koronarografii. W badaniu angiograficznym stwierdzono u nich zmiany miażdżycowe w przynajmniej jednej tętnicy wieńcowej $> 50\%$. Ocenę stopnia zwężenia naczynia przeprowadzono wykorzystując cyfrową analizę obrazu QCA – *Quantitative Coronary Angiography* (General Electric, USA). Wszyscy badani mężczyźni byli leczeni statynami, kwasem acetylosalicylowym oraz otrzymywali inhibitor ACE i/lub lek blokujący receptory β . W grupie mężczyzn z miażdżycą stężenie ołowiu we krwi nie przekraczało norm przyjętych dla osób nienarażonych ($< 100 \mu\text{g/l}$).

Grupa kontrolna składała się z 20 zdrowych mężczyzn w wieku 33–67 lat (średnio $49,0 \pm 8,2$ roku), którzy nie byli zawodowo narażeni na działanie ołowiu i stężenie ołowiu we krwi nie przekraczało u nich norm przyjętych dla osób nienarażonych ($< 100 \mu\text{g/l}$).

Każdemu badanemu pobierano około 10 cm^3 krwi żyłnej. Krew była pobierana 12 godzin od ostatniego posiłku do próbki zawierającej EDTA. Materiał był odwirowywany (z szybkością 10 tys. obr/min), zamrożony i przechowywany w temperaturze -70°C .

Do oznaczeń stężeń lipidów we krwi: cholesterolu całkowitego, LDL cholesterolu, HDL cholesterolu i triglicerydów wykorzystano testy firmy Boehringer Mannheim, a nadtlenków lipidów metodą kolorymetryczną według Satohi [16]. Stężenie homocysteiny (Hom) i selektyny E (Sel-E) we krwi oznaczano testami immunoenzymatycznymi, odpowiednio firmy Axis (Hamburg, Niemcy) i Biomedica (Wiedeń, Austria).

Stężenie ołowiu (Pb) we krwi pełnej oznaczano metodą bezpłomieniową w kuwecie grafitowej za pomocą spektrometru absorpcji atomowej PU-9100 firmy Philips. Kwas delta-aminolewulinowy (ALA) w moczu oznaczano metodą spektrofotometryczną. Wolne protoporfiryny erytrocytarne (FEP) oznaczano metodą fluorymetryczną na fluorymetrze firmy Perkin-Elmer.

Koronarografia była wykonywana aparatem Advantx (General Electric, USA) klasyczną metodą Judkinsa z nakłucia prawej tętnicy udowej (metodą Seldingera) z użyciem koszulki hemostatycznej o średnicy 5–6 F. Używano kontrastu Ultravist firmy Schering. Na 30 minut przed badaniem wykonywano premedykację, podając domięśniowo 10 mg diazepam. Miejsce nakłucia znieczulano roztworem ksylokainy. W celu zobrazowania naczyń nasierdziowych wykonywano selektywne wstrzyknięcia do lewej tętnicy wieńcowej w trzech standardowych projekcjach: RAO 30° , LAO 60° + + CRA 20° i LAO 90° oraz do prawej tętnicy wieńcowej w dwóch standardowych projekcjach: RAO 30° i LAO 60° . W koniecznych przypadkach projekcje standardowe uzupełniano projekcjami indywidualnie dobranymi dla badanego pacjenta.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu statystycznego *STATISTICA PL 6.0* (StatSoft PL). Obliczono średnie (\bar{x}) i odchylenia standardowe (SD) oznaczonych wskaźników. Rozkład zmiennych był sprawdzany testem Shapiro-Wilka. W przypadku zmiennych o rozkładzie normalnym do dalszej analizy statystycznej wykorzystywano analizę wariancji (ANOVA). W przypadku zmiennych o rozkładzie innym niż normalny stosowano nieparametryczny odpowiednik analizy wariancji test ANOVA Kruskala-Wallisa. Różnice statystycznie istotne między badanymi średnimi oznaczono testem post-hoc Newmana-Keuls. Korelacje częściowe między badanymi zmiennymi sprawdzono przez wyznaczenie współczynnika korelacji r (Pearsona dla zmiennych o rozkładzie zbliżonym do normalnego lub Spearmana dla zmiennych o innym rozkładzie). W badanych grupach wykonano segmentarną (liniową z przełamaniem) analizę regresji, wykorzystując model estymacji Quasi-Newtona. Za istotne statystycznie przyjmowano wyniki na poziomie $p < 0,05$.

Wyniki

Pracownicy huty zawodowo narażeni na działanie ołowiu to mężczyźni w wieku zbliżonym do badanych z grupy kontrolnej i młodszy w odniesieniu do osób z angiograficznie udokumentowaną miażdżycą tętnic nasierdziowych ($p < 0,001$). Osoby z grup badanych nie różniły się między so-

Tabela 1. Dane ogólne: wiek, masa ciała, wzrost i BMI oraz wskaźniki lipidowe: stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, cholesterolu HDL, triglicerydów i nadtlenków lipidów u osób zawodowo narażonych na działanie ołowiu (grupa I), mężczyzn chorych na chorobę niedokrwienną serca (grupa II) i mężczyzn z grupy kontrolnej (grupa III). Wyniki przedstawiono jako średnią \pm odchylenie standardowe

Table 1. General data: age, weight, height and body mass index, and lipid parameters: serum total cholesterol concentration, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides and lipid peroxides concentrations in men occupationally exposed to lead (group I), in men with coronary heart disease (group II) and in control men (group III). Results are shown as a mean \pm standard deviation

	Badane grupy (Study groups)			p
	grupa I (group I) (n = 35)	grupa II (group II) (n = 39)	grupa III (group III) (n = 20)	
Wiek – lata (Age – years)	48,3 \pm 5,2	60,1 \pm 10,2	49,0 \pm 8,2	gr. I vs gr. II; p < 0,001 gr. II vs gr. III; p < 0,001
Masa ciała – kg (Weight – kg)	80,0 \pm 12,8	81,6 \pm 16,2	85,5 \pm 14,5	ns.
Wzrost – m (Height – m)	1,77 \pm 0,08	1,69 \pm 0,06	1,74 \pm 0,06	ns.
BMI kg/m ²	25,5 \pm 3,1	28,2 \pm 4,3	28,0 \pm 4,2	ns.
Cholesterol mg/dl	212,0 \pm 51,6	187,0 \pm 44,2	177,3 \pm 34,2	gr. I vs gr. II; p < 0,05 gr. I vs gr. III; p < 0,05
LDL cholesterol mg/dl	132,0 \pm 46,3	119,6 \pm 42,6	102,7 \pm 34,9	ns.
HDL cholesterol mg/dl	52,0 \pm 14,4	39,6 \pm 8,8	44,6 \pm 11,5	gr. I vs gr. II; p < 0,001 gr. I vs gr. III; p < 0,05
TG mg/dl	134,6 \pm 59,5	155,0 \pm 75,2	166,9 \pm 98,8	ns.
LPO mg/dl	1,6 \pm 0,4	2,0 \pm 0,6	1,7 \pm 0,4	gr. I vs gr. II; p < 0,05

n – liczebność grupy, p – istotność statystyczna, ns – nieistotny statystycznie, BMI – wskaźnik masy ciała, Chol – cholesterol całkowity, LDL – cholesterol LDL, HDL – cholesterol HDL, TG – triglicerydy, LPO – nadtlenki lipidów.

n – number of people included into study, p – statistical significance, ns – non-significant, BMI – body mass index, Chol – total cholesterol, LDL – LDL cholesterol, HDL – HDL cholesterol, TG – triglycerides, LPO – lipid peroxides.

bą wskaźnikami ogólnymi, takimi jak: masa ciała, wzrost oraz BMI (tab. 1).

Stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu HDL u hutników były istotnie statystycznie większe niż w grupie zdrowych mężczyzn i w grupie chorych z miażdżycą (p < 0,05). Nie stwierdzono znamiennej statystycznych różnic w stężeniach cholesterolu LDL i triglicerydów między badanymi z poszczególnych grup. Obserwowano jedynie tendencję do większych stężeń cholesterolu LDL w grupie hutników, a najmniejszych u mężczyzn z grupy kontrolnej. Stężenia nadtlenków lipidów w grupie chorych na chorobę niedokrwienną serca były znamiennej większe niż w grupie hutników (p < 0,05) (tab. 1).

Stężenie homocysteiny w surowicy osób zawodowo narażonych na działanie ołowiu było istotnie statystycznie większe niż w grupie kontrolnej (p < 0,01) oraz znamiennej mniejsze niż w grupie chorych na chorobę niedokrwienną serca (p < 0,05). Stężenia selektyny E we wszystkich badanych grupach mężczyzn były podobne (tab. 2).

W badanej grupie mężczyzn (n = 94) nie występowały liniowe zależności między stężeniem homocysteiny i wskaźnikami ogólnymi, wskaźnikami gospodarki lipidowej oraz toksykologicznymi (tab. 3). Podobnych zależności nie stwierdzono w grupie hutników narażonych na działanie ołowiu, mężczyzn z miażdżycą ani w grupie kontrolnej. Poza tym w żadnej z badanych grup nie obserwowano liniowej zależności między stężeniami homocysteiny i selektyny E.

Segmentowa (liniowa z przełamaniem) analiza regresji wykazała istnienie znamiennej statystycznie zależności między stężeniami homocysteiny i selektyny E u mężczyzn zawodowo narażonych na działanie ołowiu. Podobna zależność nie występowała ani w grupie chorych na chorobę niedokrwienną serca, ani w grupie kontrolnej. Zależność między stężeniami homocysteiny i selektyny E u hutników można opisać za pomocą następującego modelu matematycznego z punktem przełamania dla stężenia selektyny E wynoszącym 41,8 ng/ml:

$$\text{homocysteina} = \begin{cases} 9,140 + 0,015 \cdot \text{Sel-E} & \text{dla Sel-E} \leq 41,815 \text{ ng/ml} \\ 11,989 + 0,008 \cdot \text{Sel-E} & \text{dla Sel-E} > 41,815 \text{ ng/ml} \end{cases}$$

Powyższa zależność jest istotna statystycznie dla $p < 0,01$. Model dobrze obrazuje zależność, o czym świadczą współczynnik korelacji $r = 0,83$ oraz współczynnik dopasowania $R^2 = 0,69$. Na podstawie uzyskanego modelu regresji można wnioskować, że dla stężenia selektyny E w surowicy $\leq 41,8$ ng/ml wzrost stężenia selektyny E o 1 ng/ml jest związany ze wzrostem stężenia homocysteiny o 0,015 $\mu\text{mol/l}$. Dla większych stężeń selektyny E w surowicy ($> 41,8$ ng/ml) wzrost stężenia selektyny E o 1 ng/ml jest związany ze wzrostem stężenia homocysteiny o 0,008 $\mu\text{mol/l}$.

Omówienie

Wpływ ołowiu na układ krążenia u ludzi wciąż nie jest dobrze poznany, mimo iż przewlekła ekspozycja na ten metal zdarza się często. Celowe wydaje się poszukiwanie pozalipidowych mechanizmów toksycznego działania ołowiu na układ krążenia, również przez badanie jego wpływu na metabolizm różnych związków oddziałujących bezpośrednio lub pośrednio na funkcję i strukturę ściany naczyń krwionośnych. Do takich związków należy homocysteina.

Zbadana grupa pracowników huty zawodowo narażonych na działanie ołowiu liczyła 35 zdrowych mężczyzn. Średnie stężenie ołowiu we krwi hutników wynosiło $472,50 \pm 95,51 \mu\text{g/l}$ (norma do $500 \mu\text{g/l}$). Wartości wolnych protoporfiryn erytrocytarnych i kwasu delta-aminolewulinowego w moczu były prawidłowe, co świadczy o zwiększonym

wchłanianiu ołowiu. U badanych nie stwierdzono klinicznych objawów zatrucia ołowiem ani toksykologicznych cech przeciążenia organizmu tym metalem. Dobór badanej grupy pozwolił więc na ocenę wczesnych zmian indukowanych przez ołów. Zarówno w grupie hutników, jak i u mężczyzn z chorobą niedokrwienną serca oraz w grupie kontrolnej nie występowały osoby z zaburzeniami metabolicznymi i chorobami nerek, mogącymi mieć wpływ na metabolizm homocysteiny.

Odniesienie uzyskanych wyników w grupie hutników do wyników w grupach mężczyzn z miażdżycą oraz zdrowych pozwoliło ocenić wpływ ołowiu na metabolizm homocysteiny pod kątem określenia ryzyka rozwoju chorób układu krążenia w grupie osób zawodowo narażonych na działanie tego metalu.

W przeprowadzonych badaniach wykazano, że największe stężenie homocysteiny występowało w surowicy chorych z angiograficznie potwierdzoną miażdżycą naczyń nasierdziowych, co jest zgodne z innymi doniesieniami [17, 18]. Stężenie homocysteiny w grupie hutników było istotnie mniejsze niż w grupie chorych na chorobę niedokrwienną serca ($p < 0,05$), ale znamienne większe niż u zdrowych mężczyzn ($p < 0,01$). Zwiększone stężenie homocysteiny dotyczyło osób narażonych na działanie ołowiu, u których nie stwierdzono innych czynników ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca, a zwłaszcza otyłości, podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego ani cukrzycy. Nie stwierdzono u nich także istotnych zaburzeń metabolizmu lipidów. Wynika stąd, że zwiększone stężenie homocysteiny było jedyną nieprawidłowością mogącą zwiększać ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia. O współistnieniu hiperhomocyste-

Tabela 2. Stężenia homocysteiny i selektyny E w surowicy osób zawodowo narażonych na działanie ołowiu (grupa I), mężczyzn chorych na chorobę niedokrwienną serca (grupa II) i mężczyzn z grupy kontrolnej (grupa III). Wyniki przedstawiono jako średnią \pm odchylenie standardowe

Table 2. Serum homocysteine and selectin-E concentrations in men occupationally exposed to lead (group I), in men with coronary heart disease (group II) and in control men (group III). Results are shown as a mean \pm standard deviation

	Badane grupy (Study groups)			p
	grupa I (group I) (n = 35)	grupa II (group II) (n = 39)	grupa III (group III) (n = 20)	
Hom $\mu\text{mol/l}$	$11,18 \pm 1,60$	$12,43 \pm 2,35$	$9,42 \pm 1,86$	gr. I vs gr. II; $p < 0,05$ gr. I vs gr. III; $p < 0,01$ gr. II vs gr. III; $p < 0,001$
Sel-E ng/ml	$49,15 \pm 16,68$	$49,46 \pm 19,41$	$55,71 \pm 24,74$	ns.

n – liczebność grupy, p – istotność statystyczna, ns. – nieistotny statystycznie, Hom – homocysteina, Sel-E – selektyna E.

n – number of people included into study, p – statistical significance, ns. – non-significant, Hom – homocysteine, Sel-E – selectin E.

Tabela 3. Współczynniki korelacji liniowych między homocysteiną i selektyną E, wskaźnikami ogólnymi, parametrami gospodarki lipidowej oraz toksykologicznymi w badanej grupie (n = 94)

Table 3. Linear coefficients between homocysteine and selectin-E, general data, lipids parameters and toxicological parameters in the study group (n = 94)

	Homocysteina (Homocysteine)	
	r	p
Wiek (Age)	0,28	ns.
Masa ciała (Weight)	-0,13	ns.
Wzrost (Height)	-0,27	ns.
BMI	0,01	ns.
Chol	-0,09	ns.
LDL	-0,03	ns.
HDL	-0,09	ns.
TG	-0,04	ns.
LPO	0,17	ns.
Pb	0,10	ns.
FEP	0,15	ns.
ALA	0,08	ns.
Sel-E	0,11	ns.

n – liczebność grupy, p – istotność statystyczna, ns. – nieistotny statystycznie, r – współczynnik korelacji liniowej, BMI – wskaźnik masy ciała, Chol – cholesterol całkowity, LDL – cholesterol LDL, HDL – cholesterol HDL, TG – triglicerydy, LPO – nadtlenki lipidów, Pb – ołów, FEP – wolne protoporfiryny erytrocytarne, ALA – kwas delta-aminolewulinowy, Sel-E – selektyna E.

(n – number of people included into study, p – statistical significance, ns – non-significant, r – linear coefficients, BMI – body mass index, Chol – total cholesterol, LDL – LDL cholesterol, HDL – HDL cholesterol, TG – triglycerides, LPO – lipid peroxides, Pb – lead, FEP – free erythrocyte porphyrins, ALA – aminolaevulinic acid, Sel-E – selectin E).

inemii i zmian miażdżycowych w obecnym badaniu świadczy zwiększone stężenie homocysteiny w surowicy chorych na chorobę niedokrwienną serca, u których badaniem angiograficznym potwierdzono występowanie zmian miażdżycowych w naczyniach nasierdziowych. Stwierdzone u chorych z miażdżycą zwiększone stężenia homocysteiny w surowicy występowały przy prawidłowym lipidogramie. Prawidłowe stężenia lipidów są wynikiem stosowania statyn przez tych chorych.

Znamiennie większe stężenie homocysteiny u hutników w odniesieniu do grupy kontrolnej może świadczyć, że osoby zawodowo narażone na działanie ołowiu mogą być szczególnie predysponowane i zagrożone zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Niekorzystne oddziaływanie ołowiu na układ krążenia może wynikać z wpływu tego metalu na różne szlaki metaboliczne oraz upośledzanie funkcji śródbłonna [14, 19, 20]. W obecnych badaniach ocenianym markerem funkcji śródbłonna było stężenie selektyny E, które nie różniło się znamiennie między badanymi grupami. Pamiętać jednak należy, że najbardziej czułym i najwcześniejszym wskaźnikiem upośledzonej funkcji śródbłonna jest rozpuszczalna cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 (sICAM-1), której stężenie nie było oceniane w obecnych badaniach. Pośrednim dowodem niekorzystnego wpływu homocysteiny na funkcję śródbłonna w grupie hutników może być wykazanie znamiennej statystycznie zależności między stężeniami selektyny E i homocysteiny.

Przeprowadzone badania mają znaczenie nie tylko poznawcze, ale również praktyczne. Wiadomo, że zwiększone stężenie homocysteiny w osoczu może być związane z niedoborem witamin z grupy B. Wydaje się, że odpowiednia dieta, np. ograniczone spożycie białka zwierzęcego, suplementacja kwasem foliowym oraz innymi witaminami z grupy B (witaminy B₆ i B₁₂), mogą skutecznie zmniejszać zwiększone stężenie homocysteiny u osób zawodowo narażonych na działanie ołowiu, a tym samym zmniejszać ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia.

Piśmiennictwo

- [1] Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witteman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk HW, Sales Luis AC, Parrot-Rouland FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D, Andria G: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997, 277, 1775–1781.
- [2] Cybulska B, Adamus J, Bejnarowicz J, Janion M, Kornacewicz-Jach Z, Kuch J, Pająk A, Rużyłło W, Rywik S, Szostak WB: Profilaktyka choroby niedokrwiennej serca. Rekomendacje Komisji Profilaktyki Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska* 2000, 53, 1–48.
- [3] Mills BJ, Weiss MM, Lang CA, Liu MC, Ziegler C: Blood glutathion and cystein changes in cardiovascular disease. *J Lab Clin Med* 2000, 135, 396–401.
- [4] Kang SS, Wong PWK, Malinow MR: Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992, 12, 279–298.
- [5] Lutteri L, Chapelle JP, Gielen J: Homocysteine and cardiovascular risk. *Rev Med Liege* 1999, 54, 541–547.

- [6] **Berg K:** Molecular biology in the diagnosis of cardiovascular diseases. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998, 118, 2370–2374.
- [7] **Eberhardt RT, Forgione MA, Cap A, Leopold JA, Rudd MA, Trolliet M, Heydrick S, Stark R, Klings ES, Moldovan NI, Yaghoubi M, Goldschmidt-Clermont PJ, Farber HW, Cohen R, Loscalzo J:** Endothelial dysfunction in a murine model of mild hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 2000, 106, 483–491.
- [8] **Chen N, Liu Y, Greiner CD, Holtzman JL:** Physiologic concentrations of homocysteine inhibit the human plasma GSH preoxidase that reduces organic hydroperoxides. *J Lab Clin Med* 2000, 136, 58–65.
- [9] **Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Watanabe T:** Enhancement by homocysteine of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and secretion from vascular endothelial and smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 272, 182–185.
- [10] **Andersson A, Hutlberg B, Lindgren A:** Redox status of plasma homocysteine and other plasma thiols in stroke patients. *Atherosclerosis* 2000, 151, 535–539.
- [11] **Choy PC, Mymin D, Zhu Q, Dakshinamurti K:** Atherosclerosis risk factors: the possible role of homocysteine. *Mol Cell Biochem* 2000, 207, 143–148.
- [12] **Woo DK, Dudrick SJ, Sumpio BE:** Homocysteine stimulates MAP kinase in bovine aortic smooth muscle cells. *Surgery* 2000, 128, 59–66.
- [13] **Skoczyńska A, Smolik R, Jeleń M:** Lipid abnormalities in rats given small doses of lead. *Arch Toxicol* 1993, 67, 200–204.
- [14] **Gatagonova TM:** Characteristics of the serum lipids in workers of lead industry. *Med Tr Prom Ekol* 1994, 12, 17–21.
- [15] **Shukla A, Shukla GS, Srima RC:** Cadmium-induced alterations in blood-brain barrier permeability and its possible correlation with decreased microvessel antioxidant potential in rat. *Hum Exp Toxicol* 1996, 15, 400–405.
- [16] **Satoh K:** Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin Chim Acta* 1978, 90, 37–43.
- [17] **Clarke R, Daly J, Robinson K:** Hyperhomocysteinemia an independent risk factor for vascular disease. *N Eng J Med* 1991, 324, 1149–1155.
- [18] **Boushey CJ, Berestford SA, Omenn GS:** A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995, 274, 1049–1057.
- [19] **Reis NW, Zinsmeister AR, Bull R:** Atherosclerosis and hypertension induction by lead and cadmium ions: An effect prevented by calcium ion. *Proc Natl Acad Sci* 1981, 78, 6494–6498.
- [20] **Skoczyńska A, Poręba R, Derkacz A:** Endothelial dysfunction in workers exposed to lead. In: *Atherosclerosis: risk factors, diagnosis, and treatment*. Eds.: Kostner GM, Kostner KM. Monduzzi Editore, Bologna 2002, 77–81.

Adres do korespondencji:

Rafał Poręba
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego AM
Wybrzeże L. Pasteura 4
50-367 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.02.2004 r.

Po recenzji: 1.12.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 7.12.2004 r.

Received: 10.02.2004

Revised: 1.12.2004

Accepted: 7.12.2004