

Streszczenie

Wstęp

Schorzenia układu sercowo-naczyniowego, a zwłaszcza choroba niedokrwienna serca, są najczęstszą przyczyną zgonów na świecie i w Polsce. Znanych jest wiele udokumentowanych, klasycznych czynników ryzyka chorób układu krążenia. Wyodrębniono również liczne potencjalne modyfikatory ryzyka, wśród których znajdują się czynniki genetyczne. Czynniki genetyczne mogą mieć decydujące znaczenie szczególnie u młodych pacjentów. Udowodniono związek trombofilii z chorobą zakrzepowo-zatorową w układzie żylnym. Coraz częściej podnosi się także jej związek z zakrzepicą tętniczą. Wśród czynników genetycznych za istotne uważa się nosicielstwo mutacji w genach związanych z trombofilią: *F2* (czynnika II protrombiny), *F5* (czynnika V Leiden) oraz wariantów polimorficznych C677T i A1298C genu *MTHFR*. Wpływ nosicielstwa tych mutacji na zatorowość żylną jest dość dobrze poznany. Kontrowersyjny pozostaje wpływ wrodzonej trombofilii na zakrzepicę tętniczą. Wiele prac sugeruje, że trombofilia wrodzona ma znaczenie w przypadku wystąpienia zawału mięśnia sercowego szczególnie w grupie młodszych pacjentów.

Cele

Celem prezentowanej pracy była:

1. Ocena częstości występowania wariantów patogennych c.*97G>A w genie *F2* (czynnika II protrombiny), c.1601G>A w genie *F5* (czynnika V Leiden) i wariantów polimorficznych C677T i A1298C w genie *MTHFR* (gen reduktazy metylenotetrahydrofolianowej) w grupie badanej i kontrolnej.
2. Ocena korelacji genotyp-fenotyp pomiędzy poszczególnymi mutacjami/wariantami polimorficznymi i przebytymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi z oceną zależności poszczególnych mutacji od klasycznych czynników ryzyka choroby wieńcowej.
3. Ocena znaczenia wywiadu rodzinnego na stratyfikację ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych w grupie nosicieli poszczególnych mutacji i w grupie osób bez mutacji.

Metody

W badaniu wzięło udział 118 pacjentów (21 kobiet i 97 mężczyzn) z przebyłym zawałem mięśnia sercowego w wieku ≤ 50 lat. Grupę kontrolną stanowiło 118 niespokrewnionych,

zdrowych osób z terenu województwa podlaskiego, w wieku ≤ 50 lat, dobranych pod względem płci. Badanie miało charakter retrospektywny. Zebrano wywiad oraz przeanalizowano dostępną dokumentację medyczną. Uwzględniono: wiek, płeć, BMI, występowanie chorób towarzyszących (cukrzyca, choroba nerek, nadciśnienie tętnicze) oraz inne potencjalne przyczyny zawału mięśnia sercowego. Uwzględniono wybrane parametry laboratoryjne oraz wyniki dostępnych badań obrazowych. Badani wypełnili ankietę dotyczącą wywiadu rodzinnego w kierunku zawału mięśnia sercowego, nowotworów, zakrzepicy i udaru u krewnych I i II stopnia. U wszystkich włączonych do badania osób pobrano krew do badania genetycznego. Dokonano oznaczenia obecności wariantów patogennych w genach czynnika II (*F2*) i czynnika V krzepnięcia (*F5*) oraz wariantów polimorficznych w genie *MTHFR*.

Wyniki

W prezentowanej pracy w grupie badanej stwierdzono obecność klasycznych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Wśród badanych stwierdzono: nadmierną masę ciała (72%), cukrzycę (14%), nadciśnienie tętnicze (45%), nikotynizm (78%). Obserwowano wysokie wartości lipidów: cholesterol całkowity >200 mg/dl (35%), LDL-C >115 mg/dl (45%), HDL-C <40 mg/dl (39%). Obciążony wywiad rodzinny w kierunku: zawału mięśnia sercowego miało 49 badanych (41,5%), zakrzepicy i udaru 24 osoby (20,3%), nowotworów w rodzinie 17 (14,4%) pacjentów. W grupie badanej mężczyźni częściej byli otyli, częściej palili papierosy, mieli wyższy poziom kreatyniny. U kobiet stwierdzano wyższą frakcję wyrzutową lewej komory, wyższe wartości HDL-C. Kobiety częściej miały obciążony wywiad rodzinny w kierunku nowotworów.

Mutacja c.*97G>A w genie *F2* protrombiny wystąpiła u 3 pacjentów (2,45%) w grupie badanej i 4 (3,3%) w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono różnic zarówno między grupami badaną i kontrolną ani pomiędzy płciami. Wariant patogenny c.1601G>A w genie *F5* stwierdzono w 7 przypadkach (5,93%) grupy badanej w porównaniu do 12 przypadków (10,2%) grupy kontrolnej. Nie odnotowano różnic zarówno między grupami badaną i kontrolną ani pomiędzy płciami. Obecność nieprawidłowego wariantu polimorficznego C677T w genie *MTHFR* stwierdzono z podobną częstością w grupie badanej i kontrolnej (52,5% vs 50,8%), w badanej grupie różnice między kobietami i mężczyznami obserwowano na poziomie tendencji statystycznej ($p < 0,1$), u mężczyzn częściej występował wariant polimorficzny o typie heterozygoty, kobiety częściej miały wynik prawidłowy. Polimorfizm A1298C *MTHFR* potwierdzono u 70 pacjentów (59,3%) w grupie badanej i 64 (54,2%) w grupie kontrolnej, nie

stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami oraz różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami. W badanej grupie nie stwierdzono różnic pomiędzy wiekiem wystąpienia zawału serca a obecnością badanych mutacji *F2* i polimorfizmów *MTHFR*. W przypadku obecności mutacji *F5* u badanych zawał serca wystąpił w młodszym wieku ($Me=37$) niż u chorych bez tej mutacji ($Me=45$), efekt ten był silny. Nie stwierdzono związku pomiędzy żadną z badanych mutacji a płcią, BMI, cholesterolem całkowitym, LDL-C, paleniem papierosów, nadciśnieniem tętniczym. Nie wykazano związku pomiędzy występowaniem badanych wariantów patogennych genów *F2*, *F5* oraz obu wariantów polimorficznych genu *MTHFR* a występowaniem zawału w wywiadzie rodzinnym. W przypadku historii nowotworowej w rodzinie istotny związek ujawnił się dla genu *MTHFR* w wariacie C667T, u pacjentów tych częściej występował wariant prawidłowy (70,6% vs. 43,8%), natomiast rzadziej nieprawidłowość heterozygotyczna (17,6% vs. 49,0%). Istotny związek wystąpił pomiędzy mutacją *F5* a obecnością zakrzepicy/udar w rodzinie, wariant patogenny heterozygotyczny częściej występował u chorych z obciążonym wywiadem rodzinnym (43,4% vs 16,7%).

Współwystępowanie kilku czynników ryzyka (nadciśnienie, zaburzenia lipidowe, palenie papierosów, otyłość, cukrzyca) zwiększa dodatkowo szansę na wystąpienie kolejnego zawału 7,96-krotnie, przy czym istotność tego efektu plasowała się na poziomie tendencji statystycznej.

Stwierdzono częste występowanie nosicielstwa genów trombofilii. Analizując wszystkich badanych w obu grupach tylko w 11% przypadków nie zaobserwowano żadnej mutacji. Najlicniejszą grupę stanowiły osoby z jedną mutacją (60,6%), najmniej liczną pacjenci z trzema mutacjami (2,1%). Wśród osób z grupy badanej częściej występowały dwie mutacje (32,2% vs 20,3%), rzadziej jedna (53,4% vs 67,8%) w stosunku do grupy kontrolnej.

Wnioski

1. Nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy obecnością wariantów patogennych w genach czynnika II (*F2*), czynnika V krzepnięcia (*F5*) oraz obu wariantach polimorficznych w genie reduktazy metylenotetrahydrofolianowej- *MTHFR* a wystąpieniem zawału mięśnia sercowego przed 50 r.ż. w stosunku do grupy referencyjnej osób zdrowych.
2. Nie wykazano różnic w rozkładzie wariantów patogennych genu czynnika II (*F2*), czynnika V krzepnięcia (*F5*), obu wariantów polimorficznych w genie reduktazy metylenotetrahydrofolianowej- *MTHFR* między płciami w grupie badanej i kontrolnej

oraz między kobietami i mężczyznami w grupie badanej. W przypadku nieprawidłowego wariantu heterozygotycznego C677T w genie *MTHFR* stwierdzono częstsze jego występowanie u mężczyzn w badanej grupie (na poziomie tendencji statystycznej $p < 0,10$).

3. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy poszczególnymi klasycznymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej a obecnością poszczególnych wariantów patogennych i polimorficznych u chorych z przebyłym zawałem serca w młodym wieku.
4. Nie stwierdzono związku żadnego z badanymi wariantami patogennymi i polimorficznymi a występowaniem obciążonego wywiadu rodzinnego w kierunku zawałów mięśnia sercowego. W przypadku występowania wywiadu rodzinnego w kierunku zakrzepicy, stwierdzano częstsze występowanie mutacji c.1601G>A w genie *F5* w postaci heterozygotycznej. Natomiast pacjenci z historią nowotworową w rodzinie częściej mieli prawidłowy wynik w zakresie polimorfizmu C677T *MTHFR*, rzadziej nieprawidłowość heterozygotyczną.
5. Problem przedwczesnych zawałów mięśnia sercowego wiąże się ściśle z występowaniem klasycznych czynników ryzyka, a ich modyfikacja jest decydującym czynnikiem zapobiegania pierwszemu i kolejnym incydentom wieńcowym.