

Homocysteina jako czynnik ryzyka chorób cywilizacyjnych; w jakich przypadkach konieczne jest jej oznaczanie?

Marek Naruszewicz

Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Z metaanalizy badań przeprowadzonych w ciągu ostatnich 15 lat w wielu krajach świata wynika, że podwyższone stężenie homocysteiny istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia niedokrwiennego udaru mózgu. Jest to związane z patogennym oddziaływaniem hiperhomocysteinemii na układ krzepnięcia. W swoich badaniach autor również wykazał, że hiperhomocysteinemia może zarówno podwyższać śmiertelność u pacjentów z niewydolnością serca, jak i stymulować miażdżycę naczyń nerkowych u osób z nadciśnieniem tętniczym. Wysoka częstość podwyższonych stężeń homocysteiny w populacji polskiej, szczególnie w grupie wiekowej powyżej 59. roku życia, powinna skłaniać do bardziej intensywnej diagnostyki tego zaburzenia metabolicznego. Jest to tym bardziej celowe, że koszt pomiaru stężenia homocysteiny oraz możliwość jego obniżenia za pomocą małych dawek kwasu foliowego nie przekracza obecnie możliwości finansowych przeciętnego pacjenta. Nie ulega już natomiast wątpliwości, że obniżenie stężenia homocysteiny o 3 $\mu\text{mol/l}$ skutkuje zmniejszeniem ryzyka wystąpienia niedokrwiennego udaru mózgu średnio o 24% po 3-letniej interwencji.

Choroby Serca i Naczyń 2008, 5 (3), 156–158

Słowa kluczowe: hiperhomocysteinemia, niedokrwienny udar mózgu, niewydolność serca

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Marek Naruszewicz
Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa
e-mail: marnar@farm.amwaw.edu.pl

Prawie 40 lat temu amerykański patolog Kilmer McCully po raz pierwszy wskazał na możliwą rolę podwyższonego stężenia homocysteiny w rozwoju miażdżycy. W ramach weryfikacji hipotezy o udziale hiperhomocysteinemii w powstawaniu chorób układu sercowo-naczyniowego przeprowadzono dotąd kilkaset badań i w większości z nich potwierdzono aktywny udział tego aminokwasu w indukowaniu procesu aterogenezy. Wskazuje się także na istotną rolę homocysteiny w patogenezie zmian neurodegeneracyjnych, czyli demencji, choroby Alzheimera i choroby Parkinsona oraz niektórych nowotworów.

Na podstawie metaanalizy wielośrodkowych badań przeprowadzonych kolejno w latach 1995, 2002 i 2007 można stwierdzić, że istnieje szczególna, silna zależność między podwyższonymi stężeniami homocysteiny a niedokrwiennym udarem mózgu, zaś zdecydowanie mniejsza w przypadku niedokrwiennych chorób serca. Potwierdzono to w najnowszych badaniach retrospektywnych wykonanych u prawie 40 tysięcy Japończyków w okresie 10 lat. Wynika z nich jednoznacznie, że u osób z podwyższonym stężeniem homocysteiny, tj. powyżej 15 $\mu\text{mol/l}$, ryzyko śmiertelności z powodu niedokrwiennego udaru mózgu jest 4-krotnie wyższe niż u osób, u których stężenie tego aminokwasu nie przekracza 10 $\mu\text{mol/l}$. Natomiast w przypadku włączenia do oceny także niedokrwiennych chorób serca i jego niewydolności wzrost ryzyka śmiertelności, przy różnicy w stężeniu homocysteiny wynoszącej 5 $\mu\text{mol/l}$, był tylko 2-krotnie wyższy. Te obserwacje są szczególnie istotne ze względu na fakt, że populacja japońska należy do tych, które — ze względu na niskie i zbliżone do fizjologicznego stężenie cholesterolu — są w znacznym stopniu chro-

nione przed chorobami układu sercowo-naczyniowego. Dlatego ta populacja tworzy wprost idealny model dla oceny ryzyka pod względem stężenia homocysteiny.

W podobnych badaniach w Stanach Zjednoczonych oraz w Europie wzrost stężenia homocysteiny o $5 \mu\text{mol/l}$ zwiększał ryzyko wystąpienia epizodów naczyniowych o 30–80%, co jest analogiczne do ryzyka związanego ze wzrostem stężenia cholesterolu całkowitego o 20 mg/dl ($0,5 \mu\text{mol/l}$). Wyraźne różnice populacyjne w ocenie wpływu homocysteiny na choroby układu sercowo-naczyniowego mogą wskazywać na możliwość jej pośredniego wpływu na inne czynniki promiażdżycowe, między innymi na frakcje lipoproteinowe czy też aktywność prozakrzepową. Aby jednak lepiej zrozumieć taki mechanizm działania homocysteiny, należy — na podstawie aktualnych badań podstawowych — wyjaśnić możliwe procesy związane z jej aterogennym działaniem.

Od dawna wskazuje się na rolę homocysteiny w procesie dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, co w dużej mierze jest powiązane z jej biotoksycznością, ponieważ wywołuje ona stres oksydacyjny i związany z tym proces utleniania lipidów. Może także wpływać na intensywność procesów hipo- i hipermetylacji, co z kolei jest przyczyną powstawania dysfunkcji w obrębie materiału genetycznego, tj. DNA i RNA. W ramach hipometylacji dochodzi również do obniżenia stężenia adenozyiny, która hamuje proliferację komórek mięśni gładkich i jest inhibitorem agregacji płytek krwi.

Znane są powiązania między homocysteiną a tlenkiem azotu (NO, *nitric oxide*), ponieważ powstająca w wyniku interakcji tych dwóch związków S-nitrozohomocysteina w nadmiarze staje się cytotoksyczna dla komórek śródbłonna. Dodatkowo powstająca w hiperhomocysteinemii asymetryczna dimetylarginina staje się istotnym inhibitorem śródbłonkowej syntazy NO.

Ważnym patogennym działaniem homocysteiny jest jej zdolność do modyfikacji białek w procesie S-homocysteilacji, co także wpływa na układ krzepnięcia i fibrynolizy. Z wielu badań wynika, że procesowi S-homocysteilacji mogą podlegać białka osocza, jak również białko lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), a to powoduje jego agregację i zwiększone odkładanie wraz z cholesterolem w obrębie naczyń wieńcowych. Za proces S-homocysteilacji odpowiada tiolakton homocysteiny, którego powstawanie w organizmie jest regulowane nie tylko przez zwiększone stężenie homocysteiny, ale także

przez niską aktywność tiolaktonazy związanej z frakcją HDL (*high-density lipoprotein*).

Stwierdzono również, że homocysteina może zaburzać procesy krzepnięcia w kilku mechanizmach. Wydaje się, że N-homocysteilacja reszt lizynowych w fibrynogenie, zmieniająca strukturę włókien fibryny, jest najważniejszym elementem prowadzącym do zahamowania lizy zakrzepu. Hiperhomocysteinemia indukuje także aktywność prozakrzepową, wpływając na aktywność białka C i wzrost syntezy tromboksanu.

Na podstawie analizy mechanizmów aterogennego działania homocysteiny, a także w oparciu o badania populacyjne i kliniczne można obecnie wskazać osoby, u których należy ocenić stężenia tego aminokwasu ze względu na istotny wzrost zagrożenia rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego. Należy do nich zaliczyć przede wszystkim osoby zagrożone niedokrwiennym udarem mózgu, a więc z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie w grupie wiekowej powyżej 59. roku życia, ponieważ według badań NATPOL PLUS oraz WOBASZ częstość hiperhomocysteinemii w Polsce w tej grupie wiekowej przekracza już 29%.

Dodatkowo, wraz z grupą profesora Andrzeja Januszewicza, autor potwierdził istotny udział hiperhomocysteinemii w generowaniu miażdżycy naczyń nerkowych u osób z nadciśnieniem tętniczym. Również metaanaliza badań interwencyjnych z zastosowaniem leczenia hiperhomocysteinemii, obejmującego podawanie kwasu foliowego i witamin B₆ i B₁₂, potwierdziła, że obniżenie stężenia homocysteiny o $3 \mu\text{mol/l}$ obniża ryzyko udaru mózgu o 24%.

Kolejną grupą pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem związanym z występowaniem hiperhomocysteinemii są osoby z cukrzycą typu 2, ponieważ są szczególnie narażone na wysoki stres oksydacyjny oraz zaburzenia krzepnięcia, co może skutkować zarówno ostrymi incydentami wieńcowymi, jak i nagłą śmiercią sercową. Czynnikiem powodującym wzrost stężenia homocysteiny w cukrzycy są także stosowane przez nich leki, tj. metformina oraz fibraty. Potwierdzono to w badaniu *Fenofibrate [TriCor®] Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)*, w którym wzrost stężenia homocysteiny o 35%, tj. z wartości $11,2 \mu\text{mol/l}$ do $15,1 \mu\text{mol/l}$, po 5 latach stosowania fenofibratu był prawdopodobnie przyczyną niższego od oczekiwanego relatywnego obniżenia ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych.

Ostatnio, z grupą profesora Piotra Ponikowskiego, wykazaliśmy po raz pierwszy, że podwyższone stężenie homocysteiny zwiększa o prawie 70% śmiertelność z powodu niewydolności serca w okresie 3 lat obserwacji. Stopniowo potwierdza się to także w innych badaniach przeprowadzonych w Niemczech i w Stanach Zjednoczonych. Należy podkreślić, że hiperhomocysteinemia w niewydolności serca koreluje częściowo z uszkodzeniem nerek, co jest zgodne z wcześniejszymi obserwacjami, że u pacjentów długotrwale dializowanych wysokie stężenie homocysteiny jest główną przyczyną komplikacji sercowo-naczyniowych.

Z punktu widzenia efektywności obniżenia stężenia homocysteiny za pomocą witamin grupy B zyskują szczególnie osoby zagrożone zakrzepicą żylną, ponieważ u nich obniżenie stężenia homocysteiny o $3 \mu\text{mol/l}$ zmniejsza ryzyko jej występowania o około 25%.

Ze względu na fakt, że hiperhomocysteinemię można w dłuższym okresie indukować w sposób niezależny zmiany dysfunkcyjne w obrębie śródbłonna naczyniowego, należy ją także diagnozować w grupie osób zagrożonych przedwczesną miażdżycą o nieustalonej etiologii. Słuszność takiego postępowania potwierdziła w swoich badaniach, przeprowadzonych w ramach rozprawy habilitacyjnej, doktor Teresa Domagała. W rozprawie autorka wykazała wysoką częstość hiperhomocysteinemii uwarunkowanej genetycznie u osób obciążonych przedwczesną miażdżycą.

W podsumowaniu można stwierdzić, że trzeba pilnie upowszechnić oznaczanie stężenia homocysteiny w Polsce, ponieważ z punktu widzenia oceny *European Society of Cardiology* (ESC) Polacy należą do populacji w najwyższym stopniu zagrożonej rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego. Jeśli nawet przyjąć, że efektywność obniżania stężenia homocysteiny za pomocą witamin daje słabe efekty w zmniejszeniu ryzyka śmiertelności (z czym

można dyskutować) z powodu niedokrwiennej choroby serca, to mogą na tym zyskać pacjenci z niedokrwinnym udarem mózgu, zakrzepicą żylną, chorobami nerek oraz osoby z cukrzycą.

PIŚMIENNICTWO

1. Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G. 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.
2. Cui R., Moriyama Y., Koike K.A. i wsp.; JACC Study group. Serum total homocysteine concentrations and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: the JACC study. *Atherosclerosis* 2008; 198: 412–418.
3. Domagała T.B., Łacinski M., Trzeciak W.H., Mackness B., Mackness M.I., Jakubowski H. The correlation of homocysteine-thiolactonase activity of the paraoxonase (PON1) protein with coronary heart disease status. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)* 2006; 52: 4–10.
4. Dzielinska Z., Januszewicz A., Demkow M. i wsp. Cardiovascular risk factors in hypertensive patients with coronary artery disease and coexisting renal artery stenosis. *J. Hypertens.* 2007; 25: 663–670.
5. Graham I.M., Daly L.E., Refsum H.M. i wsp. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775–1781.
6. Jakubowski H. Molecular basis of homocysteine toxicity in humans. *Cell. Mol. Life Sci.* 2004; 61: 470–487.
7. McCully K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am. J. Pathol.* 1969; 56: 111–128.
8. Naruszewicz M., Jankowska A.E., Zymlynski R. i wsp. Hyperhomocysteinemia in patients with symptomatic chronic heart failure: prevalence and prognostic importance-pilot study. *Atherosclerosis* 2007; 194: 408–414.
9. Naruszewicz M., Mirkiewicz E., Olszewski A.J., McCulluy K.S. Thiolation of low-density lipoprotein by homocysteine thiolactone causes increased aggregation and altered interaction with cultured macrophages. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 1994; 4: 70–74.
10. Refsum H., Smith A.D., Ueland P.M. i wsp. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin. Chem.* 2004; 50: 3–32.
11. Spence J.D., Bang H., Chambless L.E., Stampfer M.J. Vitamin Interaction for Stroke Prevention Trial: an efficacy analysis. *Stroke* 2005; 36: 2404–2409.
12. Undas A., Brozek J., Jankowski M., Siudak Z., Szczeklik A., Jakubowski H. Plasma homocysteine affects fibrin clot permeability and resistance to lysis in human subjects. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 1397–1404.
13. Wald D.S., Law M., Morris J.K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Br. Med. J.* 2002; 325: 1202–1206.
14. Wang X., Qin X., Demirtas H. i wsp. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 1876–1882.