

Homocysteina

Homocysteine

Dorota Gašiorowska, Katarzyna Korzeniowska, Anna Jabłeczka

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Homocysteina jest aminokwasem, którego podwyższony poziom we krwi uważany jest za czynnik rozwoju wielu chorób. (*Farm Współ 2008; 1: 169-175*)

Słowa kluczowe: homocysteina, hiperhomocysteinemia

Summary

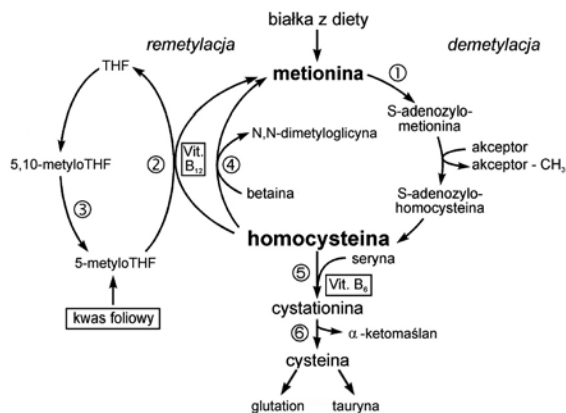
Homocysteine is amino acid which elevated blood level is associated with increased risk of many diseases. (*Farm Współ 2008; 1: 169-175*)

Keywords: homocysteine, hyperhomocysteinemia

1. Homocysteina (Hcy)

Odkryta w 1932 roku przez Butza i Du Vigneauda homocysteina, jest aminokwasem siarkowym, który nie wchodzi w skład białek. Trzydzieści lat później Carson i Neil wykryli duże jej ilości w moczu rodzeństwa z opóźnionym rozwojem umysłowym. Obecność tego aminokwasu w osoczu po raz pierwszy wykryto pod koniec lat 70. XX wieku [1,2].

Homocysteina powstaje we wszystkich komórkach organizmu człowieka, w toku fizjologicznych przemian metioniny – egzogenego aminokwasu siarkowego. Dostarczana z pożywieniem metionina, w reakcji katalizowanej przez adenozylofransferazę metioninową (MAT), ulega przemianie do S-adenozylometioniny (SAM), przez co jej grupa metylowa ulega aktywacji. W wyniku demetylacji SAM powstaje S-adenozylhomocysteina (SAH), dalej hydrolizowana do homocysteiny [3]. Homocysteina zostaje uwolniona z komórek do osocza, gdzie krąży głównie w postaci utlenionej. W większości (około 80%) jest związana z białkami, pozostałe 20% występuje głównie w postaci homocystyny lub disiarczków homocysteiny z innymi tiolami np. cysteiną [1,4].



Rycina 1. Przemiany homocysteiny [wg Bednarek-Tupikowska G, Tupikowski K]

- 1 – adenozylofransferaza metioninowa,
- 2 – syntaza metioninowa, 3 – reduktaza 5,10-metylenotetrahydrofolianowa,
- 4 – metylotransferaza betainowo-homocysteinowa, 5 – β-syntaza cystationiny, 6 – γ-cystationaza.

Metabolizm homocysteiny obejmuje głównie dwa procesy: transsulfurację i metylację [1]. Możliwa jest

także jej metylacja za pomocą betainy oraz proces, którego produktem jest wysoce aterogenny kwas homocysteinowy [3].

Remetylacja homocysteiny jest procesem odwracalnym, który ulega nasileniu w stanach niedoboru metioniny. Reakcja ta zachodzi z udziałem syntazy metioninowej (MS), której kofaktorem jest witamina B₁₂ (metylokobalamina). Donorem grupy metylowej jest 5-metylotetrahydrofolian (pochodna kwasu foliowego), powstający w reakcji katalizowanej przez reduktazę 5,10-metylenotetrahydrofolianową (MTHFR). Enzym ten pośrednio, lecz silnie, wpływa na proces remetylacji [1-3,5].

Inna droga remetylacji zachodzi z udziałem metylotransferazy betainowo-homocysteinowej (BHMT), wykorzystującej betainę jako dawcę grupy metylowej. Produktami reakcji są metionina i N,N-dimetyloglicyna [1].

Transsulfuracja jest procesem nieodwracalnym, który w sytuacji nadmiernej podaży metioniny ulega nasileniu, natomiast w normalnych warunkach metabolizuje około 50% homocysteiny. W szlaku tym homocysteina łączy się z seryną w reakcji katalizowanej przez β -syntazę cystationiny (CBS), której koenzymem jest aktywna postać witaminy B₆ – fosforan pirydoksalu. Powstała cystationina rozpada się, przy udziale γ -cystationazy (CTS), z wytworzeniem cysteiny i α -ketomaślanu. Dalej, cysteina bierze udział w syntezie glutationu lub jest rozkładana do tauryny [1-3].

Wartości prawidłowe stężenia homocysteiny we krwi mierzone na czczo mieszczą się w zakresie 5-15 $\mu\text{mol/l}$ [4]. Wykazano jednak, że już stężenia rzędu 10-13 $\mu\text{mol/l}$ wywierają szkodliwe działanie na śródbłonek naczyń [1]. W świetle rekomendacji ekspertów, zakres referencyjny stężeń powinien być ustalany osobno dla poszczególnych populacji z uwzględnieniem: wieku (stężenie wzrasta z wiekiem), płci (po okresie dojrzewania stężenie aminokwasu jest wyższe u mężczyzn o około 2 $\mu\text{mol/l}$), ciąży, czynników etnicznych, rodzaju diety, stylu życia i występujących schorzeń [6,7].

1.1. Hiperhomocysteinemia (HHcy)

Wzrost stężenia homocysteiny we krwi określane jako hiperhomocysteinemia, może przybierać postać:

- łagodną – stężenie homocysteiny wynosi od 15 do 30 $\mu\text{mol/l}$,
- umiarkowaną – stężenie homocysteiny wynosi od 31 do 100 $\mu\text{mol/l}$,
- ciężką – stężenie homocysteiny >100 $\mu\text{mol/l}$ [4].

Hiperhomocysteinemię mogą spowodować:

a) Genetycznie uwarunkowany niedobór lub brak enzymów uczestniczących w metabolizmie homocysteiny – hiperhomocysteinemia pierwotna

Najczęstszą przyczyną ciężkiej hiperhomocysteinemii jest niedobór enzymu – β -syntazy cystationiny (CBS). Homozygotyczny niedobór CBS (homocystynuria wrodzona) charakteryzuje się bardzo wysokim stężeniem Hcy w osoczu (300-500 $\mu\text{mol/l}$) i w moczu. Choroba ta występuje rzadko (1/200-400 tys. narodzin). Częściej stwierdza się mutacje genu CBS o charakterze heterozygotycznym (1-2% populacji) wywołujące umiarkowaną postać choroby. Większość tych mutacji występuje rodzinnie lub dotyczy określonych społeczności. Część chorych dobrze reaguje na leczenie pirydoksyną [1,2,5]. Najczęstszą genetycznie uwarunkowaną przyczyną umiarkowanej hiperhomocysteinemii jest polimorfizm genu kodującego MTHFR. Jest to mutacja punktowa, polegająca na zamianie cytozyny na tyminę w pozycji 677 (C677T), prowadząca do zamiany alaniny na walinę. Rokowania u nosicieli tej mutacji są gorsze, niż w przypadku mutacji genu CBS z powodu braku skutecznej terapii. Natomiast inni autorzy są zdania, że suplementacja kwasem foliowym zmniejsza poziom homocysteiny u większości tych chorych [1,2,8].

b) Nabyte niedobory koenzymów przemian homocysteiny

Jedynym źródłem homocysteiny jest metionina, pochodząca głównie z białek zwierzęcych, których nadmierne spożywanie wywołuje tymczasowy wzrost ilości homocysteiny we krwi. Nie istnieją jednak przekonujące dowody na to, że zwiększone spożycie metioniny powoduje przewlekłe podwyższenie poziomu homocysteiny u osób z prawidłową podażą folianów, witamin B₁₂ i B₆ [3,6].

Częstą przyczyną wzrostu stężenia homocysteiny jest niedobór tych witamin spowodowany nieprawidłową lub wegetariańską dietą. Dodatkowo, nowoczesna obróbka żywności prowadzi do rozkładu znacznej części (od 30 do 55%) niezbędnych witamin [1].

c) Inne choroby – hiperhomocysteinemia wtórna

Stężenie homocysteiny może ulec podwyższeniu w trakcie wielu chorób, takich jak: niewydolność nerek, cukrzyca, niedoczynność tarczycy, niewydolność wątroby, łuszczyca, białaczka limfoblastyczna, choroba

Cushinga [4-6].

U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek występuje upośledzenie nerkowego metabolizmu, wydalania tego związku oraz hamowanie enzymów biorących udział w jego metabolizmie, co prowadzi do wzrostu jego stężenia. Hiperhomocysteinemia występuje u 85-95% chorych leczonych hemodializą [9].

Zarówno w przebiegu cukrzycy insulinozależnej typu 1, jak i insulinoniezależnej typu 2 może pojawić się hiperhomocysteinemia. Stężenia homocysteiny wzrastają u chorych z długo trwającą cukrzycą typu 2. Jej podwyższony poziom wpływa na pojawienie się powikłań cukrzycowych, nasilając makro- i mikroangiopatie [10].

d) Leki

Lekami indukującymi hiperhomocysteinemię są:

- metotreksat, który hamuje reduktazę dihydrofolianową,
- fenytoina, karbamazepina i kwas walproinowy, które wpływają na metabolizm kwasu foliowego,
- podtlenek azotu (N₂O), który nieodwracalnie dezaktywuje syntazę metioninową,
- cholestyramina zmniejszająca wchłanianie witaminy B₁₂ i folianów,
- środki antykoncepcyjne zawierające estrogen, które obniżają stężenie witaminy B₁₂ i folianów,
- leki tiolowe (D-penicylamina, N-acetylocysteina, mesna) podnoszące stężenie zredukowanej homocysteiny,
- niacyna, izoniazyd i teofilina, które hamują metabolizm witaminy B₆,
- L-dopa, która może odgrywać rolę w metabolizmie homocysteiny oraz wpływać na jej stężenie [1,2,4,7],
- fenofibrat, bezafibrat i cyklosporyna, które upośledzają funkcję nerek, [2]
- metformina wpływająca na metabolizm witaminy B₁₂ [6,10].

e) Używki

Nadmierne spożywanie alkoholu dwukrotnie podwyższa stężenie homocysteiny we krwi. Alkohol powodując zaburzenia żołądkowo-jelitowe, upośledza wchłanianie witamin oraz hamuje syntazę metioninową [1,4].

Zawarte w dymie tytoniowym, tlenek i disiarczki węgla dezaktywują witaminę B₆ w wątrobie, co powoduje zmniejszenie katabolizmu homocysteiny.

Jeden papieros dziennie podnosi jej poziom o około 1% u kobiet i 0,5% u mężczyzn [1].

Picie kawy, nawet w umiarkowanej ilości, powoduje wzrost poziomu homocysteiny. Wypicie ponad 8 filiżanek dziennie wywołuje podwyższenie stężenia homocysteiny całkowitej o około 28% u kobiet i 19% u mężczyzn [1,7].

1.2. Hiperhomocysteinemia a choroby układu sercowo-naczyniowego

Prawie wszystkie badania kliniczne potwierdzają silny związek pomiędzy podwyższonym poziomem homocysteiny a chorobami układu sercowo-naczyniowego. [11,12] U chorych z wysokimi stężeniami tego aminokwasu odnotowano prawie 2-krotnie wyższą umieralność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Homocysteina działa przede wszystkim na komórki śródbłonna naczyń krwionośnych. Wpływ ten ujawnia się, gdy jej poziom we krwi przez wiele lat przekracza 12-30 μmol/l, a dodatkowo współdziałają jeszcze inne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. W niektórych przypadkach homocysteina może samoistnie wywoływać zmiany naczyniowe, mimo iż uznawana jest za dość słaby, niezależny czynnik ryzyka. Nie można jednak nie zwrócić uwagi na fakt, że 20-40% osób z chorobami naczyniowymi ma podwyższony poziom tego związku [13].

Oddziaływanie homocysteiny na naczynia jest skomplikowane i nie do końca wyjaśnione [1]. Duża część obserwacji wynika z badań przeprowadzonych *in vitro*, w których stosuje się często stężenia ponad 100-krotnie większe niż obserwowane w hiperhomocysteinemii. Nie wszystkie wyniki tych badań zostały potwierdzone w warunkach *in vivo* [2,14]. Pomimo tych faktów, uważa się obecnie, że mechanizm szkodliwego działania homocysteiny na naczynia krwionośne obejmuje:

a) cytotoksyczny wpływ na komórki śródbłonna

Bezpośredni wpływ homocysteiny polega na hamowaniu metylacji białka p21ras, czego konsekwencją jest zmniejszenie syntezy DNA oraz ograniczenie wzrostu i odbudowy uszkodzonej ściany naczynia, co może wpływać na powstawanie uszkodzeń miażdżycowych. Możliwe jest także hamowanie wzrostu komórek śródbłonna w następstwie hipometylacji laminy B i fosfatazy białkowej 2A [2,13].

Powstająca w trakcie demetylacji homocysteiny S-adenozylhomocysteina (SAH), hamuje wydzielanie adenozyiny z tkanek oraz obniża jej biodostępność, co powoduje zmniejszenie cytoprotekcyjnego działania adenozyiny, które polega m.in. na hamowaniu wytwarzania angiotensyny II i noradrenaliny [13].

b) upośledzanie rozszerzalności tętnic zależnej od śródbłónka

Przewlekłe podwyższony poziom homocysteiny prowadzi do uszkodzenia i dysfunkcji śródbłónka naczyniowego, ograniczając jego zdolność do wytwarzania tlenku azotu (NO) – silnego wazodilatatora [14]. Tlenek azotu ma zdolność do neutralizacji szkodliwego działania homocysteiny poprzez tworzenie związku pozbawionego właściwości utleniających – S-nitrozo-homocysteiny (SNOHcy), która działa wazodilatacyjnie i antyagregacyjnie [15]. Jednak ten mechanizm ochronny staje się nieefektywny, ponieważ powstające przy udziale homocysteiny wolne rodniki inaktywują NO [2]. Obniżają także poziom tetrahydrobiopteryny – ważnego kofaktora syntazy NO. Dodatkowo homocysteina zmniejsza syntezę NO poprzez zużywanie tetrahydrofolianu (THF), prekursora tetrahydrobiopteryny, we własnym metabolizmie [8,15] oraz stymuluje powstawanie asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA), która jest inhibitorem syntazy NO [16]. Krótkotrwałe oddziaływanie homocysteiny wywołuje wzrost ilości NO, natomiast długotrwałe – ograniczenie jego biodostępności w ścianie naczyń, co może przyczynić się do rozwoju nadciśnienia tętniczego [2,14,17]

c) aterogenne działanie tiolaktonu homocysteiny (HCTL)

Tiolakton homocysteiny jest bezwodnikiem tego aminokwasu, powstającym przy udziale syntetazy metionilo-t-RNA. Charakteryzuje się wysoką reaktywnością w stosunku do białek wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych, powodując N-homocysteinyłację reszt lizyny. Zmodyfikowane białko łatwo ulega polimeryzacji i denaturacji [2,14,16].

N-homocysteinyłowanie protein działa aterogenne na drodze dwóch mechanizmów:

- 1) zmodyfikowane proteiny na powierzchni komórek śródbłónka są rozpoznawane, a następnie fagocytowane przez makrofagi, co powoduje uszkodzenie ściany naczynia,
- 2) zmienione komórki śródbłónka przyciągają

przeciwciała, tworząc kompleksy antygen-przeciwciała. Te kompleksy immunologiczne są wiązane przez receptory FC makrofagów, a następnie niszczone.

W obu przypadkach przewaga długotrwałych uszkodzeń nad możliwością ich reparacji sprzyja powstawaniu uszkodzeń miażdżycowych [1,14].

d) generowanie stresu oksydacyjnego oraz zdolność do peroksydacji lipidów

W badaniach *in vivo* wykazano, że homocysteina indukuje stres oksydacyjny, w którym główną rolę odgrywa nadtlenek wodoru [2].

W procesie autooksydacji grup tiolowych homocysteiny powstają toksyczne, reaktywne formy tlenu, takie jak: anion ponadtlenkowy, rodnik hydroksylowy oraz nadtlenek wodoru (H_2O_2). H_2O_2 w obecności jonów metali przejściowych tworzy wysoce reaktywne rodniki hydroksylowe zdolne do zapoczątkowania peroksydacji lipidów. Efekt ten może być hamowany przez desferal (środek chelatujący jony żelaza) [2,14]. Wolnorodnikowe działanie homocysteiny związane jest także z nasileniem toksyczności reaktywnych form tlenu. Ten drugi mechanizm polega na zmniejszeniu aktywności peroksydazy glutationowej (PG), enzymu antyoksydacyjnego, który przy udziale glutationu redukuje nadtlenki lipidów i H_2O_2 . Homocysteina powoduje obniżenie potencjału redoks, wyrażonego stosunkiem ilości glutationu zredukowanego do utlenionego (GSH / GSSG), poprzez zwiększenie stężenia GSSG [2,14].

Homocysteina inicjuje też proces utleniania frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL), co zwiększa ich aterogenność. Autooksydacja homocysteiny powoduje powstawanie rodników zawierających siarkę, które mogą bezpośrednio utleniać lipidy zawarte w LDL. Oksydatywnie zmodyfikowane LDL (oxLDL) zmniejszają przeżywalność komórek śródbłónka przez niszczenie struktur komórkowych i uwrażliwianie komórek na sygnały apoptotyczne. OxLDL mają duże powinowactwo do makrofagów, łączą się z nimi i osiadają pod śródbłónkiem uszkadzając strukturę naczynia [1,2,14].

e) wpływ na komórki mięśni gładkich i kolagen

Homocysteina poprzez indukcję ekspresji genów cyklin A i D_1 , uwalnianie płytkowego czynnika wzrostu lub stymulację aktywności kinezy białkowej C w komórkach mięśni gładkich indukuje ich przerost. Zwiększenie ekspresji genów cyklin A i D_1 powoduje

także wzrost produkcji i gromadzenia się w ścianach naczyń kolagenu [2,13].

f) nasilenie procesu zapalnego

Uważa się, że homocysteina może indukować i nasilać proces zapalny. W wielu badaniach stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy jej poziomem a stężeniem TNF- α (czynnika martwicy nowotworów), MCP-1 (białka przyciągającego monocyty) i VCAM-1 (naczyniowej molekule adhezyjnej-1), które wpływają na wielu poziomach na zjawiska biorące udział w procesie zapalnym [17].

g) działanie prozakrzepowe – podwyższony poziom homocysteiny powoduje:

- 1) aktywację czynników krzepnięcia V i VII,
- 2) nasilenie procesu generacji trombiny,
- 3) zmniejszenie zdolności wiązania antytrombiny III na powierzchni śródbłonna,
- 4) spadek dostępności trombomoduliny i hamowanie zależnej od niej aktywności białka C (fizjologicznego antykoagulantu),
- 5) zwiększenie agregacji płytek krwi zależnej od tromboksanu,
- 6) stymulację prokoagulacyjnego działania czynnika tkankowego (TF),
- 7) zwiększenie stężenia czynnika von Willebranda (vWF),
- 8) zmniejszenie zdolności wiązania tkankowego aktywatora plazminogenu z komórkami śródbłonna i nasilenie ekspresji genu inhibitora 1 aktywatora plazminogenu (PAI-1),
- 9) hamowanie ekspresji antykoagulacyjnego siarczanu heparanu,
- 10) zmniejszenie działania inhibitora zewnątrz-pochodnej drogi krzepnięcia (TFPI) przede wszystkim wobec czynnika X,
- 11) nasiloną aktywację, adhezję i agregację płytek krwi oraz tworzenie zakrzepów w miejscach uszkodzenia śródbłonna,
- 12) tworzenie krzepów zbitych, odpornych na lizę [2,14,17].

Działania 3), 5), 8) oraz 11) zostały potwierdzone w warunkach *in vivo* [2,14].

1.3. Hiperhomocysteinemia a choroby neurodegeneracyjne

Podwyższony poziom homocysteiny i niedobór folianów wpływa na wiele chorób neurologicznych

i psychiatrycznych, takich jak depresja i schizofrenia, a zwłaszcza na te, których częstość występowania wzrasta z wiekiem (choroba Alzheimera, Parkinsona i otępienie) [5,18].

Homocysteina bierze udział w wydzielaniu peptydów β -amyloidowych (A β), powstających w wyniku proteolizy białkowego prekursora amyloidu (APP). APP jest białkiem strukturalnym błony komórkowej neuronu o aktywności neuroprotektynnej. Złogi A β są głównym składnikiem płytek starczych, ich szkodliwe działanie polega na aktywacji apoptozy i procesów neurotoksycznych.

Metabolity homocysteiny zwiększają aktywację glutaminowych receptorów typu N-metylo-D-asparaginianu (NMDA), co powoduje wzrost stężenia jonów wapnia i uwalnianie proteaz, a następnie utratę łączności między komórkami nerwowymi oraz ich obumieranie.

Istotną rolę w etiopatogenezie zmian zwyrodnieniowych mózgu odgrywają czynniki ryzyka miażdżycy (między innymi homocysteina). Zaburzenia krążenia mózgowego prowadzą do obumierania neuronów i dysfunkcji neuroprzekaznictwa. U pacjentów z otępieniem, mających powyżej 80 lat, stwierdzono mikroangiopatie oraz objawy niedokrwienne uszkodzenia mózgu [1,8,18].

1.4. Hiperhomocysteinemia a inne choroby

a) Powikłania ciążowe i zaburzenia rozwojowe płodu

Wyniki wielu badań wskazują na związek pomiędzy podwyższonym stężeniem homocysteiny oraz niedoborem kwasu foliowego a występowaniem powikłań w przebiegu ciąży. Wysokie stężenie tego aminokwasu w płynie pęcherzykowym jajnika może zaburzać interakcję między plemnikiem a komórką jajową, zmniejszając szanse zapłodnienia. Może także wpływać na wczesne etapy implantacji i embriogenezy oraz upośledzać ukrwienie łożyska i jego funkcje. Wczesnym skutkiem tych zaburzeń jest poronienie, natomiast późniejszym – zahamowanie rozwoju płodu, jego obumarcie, a także przedwczesne oddzielenie łożyska.

Podwyższony poziom homocysteiny podczas ciąży stanowi czynnik ryzyka wystąpienia wad cewy nerwowej. W stanach niedoboru kwasu foliowego aminokwas ten gromadzi się w komórkach zarodka, powodując liczne uszkodzenia. Otwarte wady cewy

nerwowej związane są z obniżeniem aktywności syntazy metioninowej, biorącej udział w syntezie białek osłonki mielinowej, mogą być przyczyną niezamknięcia cewy nerwowej. Wykazano również, że homocysteina wywiera bezpośrednio efekt teratogenny [1,5,8].

b) Udział w etiologii nowotworów

Homocysteina jest czynnikiem ryzyka powstawania licznych nowotworów, szczególnie jelita grubego oraz nowotworów indukowanych przez estrogeny. Istotne jest gromadzenie się w komórce S-adenozylu-L-homocysteiny, silnego niekompetencyjnego inhibitora metylacji przy udziale katecholo-O-metylotransferazy. Hamowanie metylacji 2-hydroksyestradiolu jest przyczyną obniżenia poziomu 2-metoksyestradiolu, który działa przeciwnowotworowo [8].

1.5. Diagnostyka hiperhomocysteinemii

W przypadku podejrzenia HHcy wykonuje się test doustnego obciążenia metioniną. Polega on na podaniu L-metioniny (po 48-godzinny ograniczeniu jej podaży) w standardowej dawce 100 mg/kg masy ciała oraz na dokonaniu pomiaru Hcy we krwi przed i 4-8 godzin po podaniu metioniny [1,2]. Analiza osocza krwi pobranej na czczo wyklucza lub potwierdza istnienie jawnej HHcy. Natomiast ukryta HHcy może być wykryta na podstawie zawartości Hcy we krwi pobranej po obciążeniu metioniną.

Za prawidłowe, uważa się Hcy nieprzekraczające 14 $\mu\text{mol/l}$ na czczo oraz 30-38 $\mu\text{mol/l}$ 6 godzin po obciążeniu metioniną [1].

1.6. Metody pomiaru stężenia homocysteiny we krwi

Do oznaczania poziomu Hcy we krwi (zaleca się pobieranie krwi na czczo) wymagane są metody o dużej dokładności. Stosuje się metody: chromatograficzne ((HPLC), wysokociśnieniową chromatografię z detekcją fluorymetryczną lub elektrochemiczną), spektrometrii masowej (GS-MS), immunoenzymatyczne oraz z wykorzystaniem analizatora aminokwasów. We wszystkich metodach stosuje się związek redukujący, który pozwala na oznaczenie tylko zredukowanej postaci Hcy. Natomiast oznaczanie różnych form Hcy (m.in. wolnej) ma znaczenie w badaniach kinetycznych (np. z zastosowaniem testu obciążenia homocysteiną) [2].

1.7. Profilaktyka i leczenie hiperhomocysteinemii

Kwas foliowy, witaminy B₁₂ i B₆ są niezbędne w procesie metabolizmu Hcy, dlatego są stosowane zarówno w zapobieganiu jak i leczeniu HHcy. Badania dowiodły, że podawanie ich łącznie daje podobny efekt obniżający stężenie Hcy jak suplementacja jedynie kwasem foliowym [3]. Dalsze obserwacje dowiodły, że około 60% siły działania wszystkich witamin ma kwas foliowy, mniejsze witamina B₁₂, a prawie niezauważalne witamina B₆ [16].

Główną rolę kwasu foliowego w zmniejszaniu poziomu Hcy można wyjaśnić następująco. Jako donor grupy metylowej w reakcji metylacji, jest on zużywany ilościowo. Natomiast witaminy B₁₂ i B₆ są koenzymami i nie biorą bezpośrednio udziału w reakcji. Ponadto witamina B₁₂ ulega kumulacji i na ogół jest w organizmie w dostatecznej ilości. Z kolei nieznaczna rola witaminy B₆ wynika ze zdolności organizmu do nasilania procesu remetylacji w przypadku jej niedoboru [3].

W profilaktyce hiperhomocysteinemii zalecane jest spożywanie folianów w ilości 400 μg dziennie, witaminy B₁₂ – 3 μg i witaminy B₆ – 2 mg [19]. Najwięcej folianów zawierają drożdże piekarskie, jednak głównym źródłem są warzywa zielone takie jak: szpinak, sałata, brokuły, brukselka, szparagi, kalafior i pietruszka. Inne źródła to: wątróbka, mięso drobiowe, jaja, fermentowane produkty mleczne, rośliny strączkowe (głównie soja, groch, fasola), pełnoziarniste pieczywo pszenne lub żytnie, otręby, płatki owsiane i pomarańcze [3,8,19]. Witaminę B₁₂ dostarcza spożywanie produktów pochodzenia zwierzęcego, głównie tzw. podrobów, a także ryb, jaj i produktów mlecznych. Natomiast witaminę B₆ dostarczają przede wszystkim: mięso, ryby, nasiona roślin strączkowych, ziarna zbóż oraz papryka, brukselka, kapusta, szpinak, marchew i banany [8,19].

Właściwa dieta jest w stanie pokryć zapotrzebowanie na te witaminy. Niestety, nowoczesna obróbka żywności prowadzi do rozkładu znacznej części niezbędnych składników, dlatego niekiedy potrzebna jest suplementacja preparatami witaminowymi [1,19]. Można także stosować żywność suplementowaną, czego przykładem jest wzbogacanie mąki w taki sposób, aby dostarczała dziennie około 400 μg kwasu foliowego i 2,4 μg witaminy B₁₂, obowiązujące w USA od 1999 roku [1].

Leczenie hiperhomocysteinemii polega na podawaniu wyższych dawek witamin z grupy B. Standardowo stosuje się minimum 500 μg kwasu foliowego, 100-600 μg witaminy B₁₂ i 6-25 mg witaminy B₆,

jednakże często podaje się nawet kilkukrotnie wyższe dawki. Udowodniono, że podawanie kwasu foliowego w dawce 500 µg /dobę zmniejsza poziom Hcy o około 25%, a jednoczesne stosowanie witaminy B₁₂ powoduje spadek o dalsze 7% [6,19]. Natomiast dawka 650 µg kwasu foliowego dziennie (stosowana w leczeniu hiperhomocysteinemii jawnej) powoduje spadek poziomu Hcy na czczo o około 40%. Doradza się jednoczesne podawanie 400 µg witaminy B₁₂, w celu uniknięcia oporności w leczeniu w przypadku niedoboru tej witaminy. Obniżenie stężenia Hcy w hiperhomocysteinemii ukrytej uzyskuje się dzięki stosowaniu 1500 µg kwasu foliowego i 100 mg witaminy B₆. Takie leczenie powoduje spadek poziomu tego aminokwasu o około

50%. Istnienie korzystnych, lecz niewyjaśnionych, oddziaływań między tymi witaminami wskazuje na potrzebę stosowania ich łącznie. Terapia stosowana przez 6 tygodni normalizuje poziom Hcy u ponad 90% leczonych [1].

Adres do korespondencji:

Dorota Gąsiorowska
Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii,
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu, ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań
Tel.: +48 22 627 39 86
E-mail: redakcja@akademiamedycyny.pl

Piśmiennictwo

1. Bald E. Homocysteina, nigdy egzotyczny metabolit. W: Biotiole w warunkach fizjologicznych, patologicznych i w terapii. Włodek L (red.). Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2003: 73-108.
2. Domagała TB. Rodzinna hiperhomocysteinemia a miażdżycza tętnic. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2002: 9-29.
3. Cichocka A, Cybulska B. Homocysteina – mniej poznany czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. *Med Metab* 1999; 3(2): 42-52.
4. Kopczyńska E, Lampka M, Torliński K, Ziółkowski M. Czy nadużywanie alkoholu prowadzi do zaburzeń metabolizmu homocysteiny? *Alkoh i Narkom* 2001; 14(4): 489-97.
5. Łubińska M, Kazimierska E, Sworczak K. Hiperhomocysteinemia jako nowy czynnik ryzyka wielu chorób. *Adv Clin Exp Med* 2006; 15(5): 897-903.
6. Bednarek-Tupikowska G, Tupikowski K. Homocysteina – niedoceniany czynnik ryzyka miażdżycy. Czy hormony płciowe wpływają na stężenie homocysteiny? *Postępy Hig Med Dośw* 2004; 58: 381-9.
7. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, Meparlin J, Johnston C, Engbaek F, Schneede J, McPartlin C, Scott JM. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004; 50: 3-32.
8. Kraczkowska S, Suchocka Z, Pachecki J. Podwyższone stężenie homocysteiny we krwi jako wskaźnik zagrożenia zdrowia. *Biul Wydz Farm AMW* 2005; 3: 4-13.
9. Chudek J, Więcek A. Hiperhomocysteinemia w przewlekłych chorobach nerek. *Czyn Ryzyka* 2005; supl. 11: 13.
10. Moczulski D, Grzeszczak W. Hiperhomocysteinemia w cukrzycy. *Czyn Ryzyka* 2005; supl. 11: 16-17.
11. Sawicki R, Musiał WJ, Skibińska E, Lewczuk A, Bachórzewska-Gajewska H, Dobrzycki S. Choroba niedokrwienna serca a zespół metaboliczny – korelacja wybranych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy z nasileniem zmian w tętnicach wieńcowych. *Przegl Kardiodiabetol* 2007; 2(1): 19-26.
12. Wieczorek P, Partyka R, Strawa R, Płusa K. Przydatność oznaczeń homocysteiny w diagnostyce miażdżycy naczyń. *Ann Soc Stud Acad Med Siles* 2004; 30: 71-78.
13. Naruszewicz M. Aktualne spojrzenie na rolę hiperhomocysteinemii w patogenezie miażdżycy. *Pol Prz Neurol* 2005; 1(1) 1: 19-22.
14. Skoczyńska A. Homocysteina – czynnik aterogenny. W: *Patogeneza miażdżycy*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o.; 2006: 55-60.
15. Krzanowski M, Domagała TB, Frołow M, Szczeklik A. Hiperhomocysteinemia po doustnym obciążeniu metioniną upośledza zależną od śródbłonna rozszerzalność tętnic u chorych z miażdżycą. *Kard Pol* 2000; 52(5): 345-6.
16. Supiński W, Głuszek J, Pawlak A, Strauss E. Czy obniżenie homocysteiny po podaniu witamin B może zmniejszać liczbę powikłań sercowo-naczyniowych? *Czyn Ryzyka* 2007; 2: 29-37.
17. Bogdański P, Pupek-Musiałik D, Łuczak M, Cymerys M, Kopczyński J, Bryl W, Jabłecka A, Miczek A. Ocena stężenia homocysteiny i wybranych markerów procesu zapalnego u chorych z klinicznymi cechami insulinooporności. *Diabet Dośw Klin* 2003; 3(3): 261-7.
18. Ryglewicz D, Graban A. Zaburzenia metabolizmu homocysteiny u chorych z wyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego. *Czyn Ryzyka* 2005; supl. 11: 20-22.
19. Kozłowska-Wojciechowska M. Jak zapobiegać hiperhomocysteinemii? Naturalne źródła folianów i witamin grupy B w polskiej diecie. *Czyn Ryzyka* 2005; supl. 11: 25-26.