

Ocena stężenia homocysteiny u chorych z niewydolnością serca

The assessment of the homocysteine concentration of the patients with the heart failure

Aleksandra Jewsiewicka, Katarzyna Korzeniowska, Anna Jabłecka

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

Streszczenie

Wstęp. Rezultaty wielu badań epidemiologicznych wskazują, że homocysteina może być poddającym się modyfikacji czynnikiem zagrożenia rozwoju miażdżycy a podwyższone stężenie tego aminokwasu zwiększa ryzyko rozwoju innych chorób układu sercowo-naczyniowego, m.in. nadciśnienia tętniczego, udaru mózgu czy niewydolności serca. **Cel pracy.** Celem pracy było oznaczenie poziomu homocysteiny u pacjentów z niewydolnością serca. **Material i metody.** Badania przeprowadzono u 21 chorych z niewydolnością serca. Układem odniesienia była grupa 15 zdrowych ochotników. Zastosowano maksymalne kryteria porównawcze badanych grup w odniesieniu do wieku i płci. Stężenie L-homocysteiny w osoczu oznaczano za pomocą metody immunochemicznej z pomiarem natężenia fluorescencji w świetle spolaryzowanym (*Fluorescence Polarization Immunoassay – FPIA*). **Wyniki.** W badaniu odnotowano statystycznie istotną różnicę w wartościach średnich stężeń homocysteiny pomiędzy grupą badaną i kontrolną – 13,74 vs. 10,18 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$). (*Farm Współ 2011; 4: 48-58*)

Słowa kluczowe: homocysteina, niewydolność serca

Abstract

Introduction. Numerous of epidemiologic studies suggest that homocysteine may be a modifiable risk factors for atherosclerosis and that raising level of this amino acid may enhance many conditions connected with cardiovascular system like: hypertension, ischemic stroke or heart failure. **Aim of the study.** The aim of the thesis was to estimate the level of homocysteine concentration in the patients with heart failure. **Material and methods.** The study was carried out on the 21 subjects who had the heart failure and 15 healthy persons. The maximal comparative criterions have been used within the exam groups with the reference to age and sex. The L-homocysteine concentration level in plasma was estimated by the Fluorescence Polarization Immunoassay (FPIA) method. **Results.** In the subjects with heart failure the increased level of homocysteine was reported. The study conducted the statistically significant difference in the mean homocysteine concentration between the subject group and the control group - 13,74 vs. 10,18 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$). (*Farm Współ 2011; 4: 48-58*)

Keywords: homocysteine, heart failure

Wstęp

Homocysteina (Hcy) to homogenny aminokwas siarkowy powstający w toku fizjologicznych przemian metioniny. Mimo że nie jest on włączany do białek w procesie translacji, znajduje się we wszystkich komór-

kach organizmu człowieka, gdzie odgrywa bardzo ważną rolę w ich metabolizmie [1].

Pierwszą osobą, która zwróciła uwagę na możliwy związek pomiędzy podwyższonym stężeniem homocysteiny we krwi a miażdżycą był Kilmer McCully. W 1969 r., po badaniu sekcyjnym zwłok dwojga

dzieci zmarłych w wyniku powikłań homocystynurii (zespołu zaburzeń metabolicznych objawiających się zwiększonym stężeniem homocysteiny w moczu) stwierdził rozległą zakrzepicę i miażdżycę tętnic. Na tej podstawie sformułował hipotezę, że skoro wysokie stężenie homocysteiny powoduje duże nasilenie zmian miażdżycowych, prowadzące często do śmierci w wieku młodzieńczym, to umiarkowane podwyższenie jej stężenia może powodować odpowiednio mniej nasilone zmiany, nie dające żadnych objawów klinicznych, aż do około czterdziestego roku życia [2-4].

Większość przeprowadzonych badań klinicznych potwierdza tezę o istnieniu ścisłej korelacji między podwyższonym poziomem homocysteiny a chorobami układu sercowo-naczyniowego [5-7]. U chorych ze stwierdzonym wysokim stężeniem tego aminokwasu odnotowano prawie 2-krotnie wyższą umieralność spowodowaną schorzeniami właśnie o takim podłożu [8].

Stężenie homocysteiny w osoczu jest sumą stężeń jej 3 postaci: zredukowanej, związanej z białkami oraz utlenionej. Za prawidłowy poziom hcy w osoczu przyjmuje się wartości w zakresie 5-15 [$\mu\text{mol/l}$], przy czym może on być fizjologicznie podwyższony u mężczyzn i osób w podeszłym wieku. Wykazano jednak, że już stężenia rzędu 10-13 [$\mu\text{mol/l}$] wywierają szkodliwe działanie na śródbłonek naczyń. Dlatego też zakres referencyjny stężeń powinien być ustalany indywidualnie dla poszczególnych populacji z uwzględnieniem takich parametrów, jak wiek, płeć, ciąża, czynniki etniczne lub innych, typu: dieta, styl życia czy schorzenia towarzyszące. Za poziom bezpieczny uznaje się obecnie wszystkie wartości poniżej 10 [$\mu\text{mol/l}$], natomiast wszystkie przekraczające poziom 12 [$\mu\text{mol/l}$] upoważniają do rozpoznania hiperhomocysteinemii [8].

Bezpośrednim miejscem działania tego aminokwasu związanym z jego postulowanym działaniem miażdżycotwórczym jest przede wszystkim śródbłonek naczyń krwionośnych. Działanie to w sposób szczególnie ujawnia się, gdy stężenie hcy przez wiele lat przekracza wartości prawidłowe i któremu towarzyszą jeszcze inne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Mimo iż samą homocysteinę uważa się za stosunkowo słaby czynnik ryzyka, to nie można pominąć faktu, że 20- 40% osób z chorobami naczyniowymi ma podwyższony poziom tego związku, a w niektórych przypadkach hcy nawet samodzielnie może wywoływać zmiany naczyniowe [9].

Mechanizm oddziaływania homocysteiny na śródbłonek naczyń jest skomplikowany i nie do końca wyjaśniony. Większość informacji na ten temat uzyskano w wyniku przeprowadzonych badań *in vitro*, w których stosuje się stężenia nawet 100-krotnie wyższe, niż te występujące przy hiperhomocysteinemii, stąd nie wszystkie można potwierdzić w warunkach *in vivo* [3,10]. Przyjmuje się, że szkodliwe oddziaływania homocysteiny na naczynia krwionośne obejmują nie tylko jej cytotoksyczny wpływ na komórki śródbłonka, ale również wiele innych działań: zdolność do upośledzenia rozszerzalności tętnic, aterogenne działanie jej pochodnej (HCTL) w stosunku do białek zewnątrz- i wewnątrzkomórkowych, generowanie stresu oksydacyjnego, aktywację peroksydacji lipidów, destrukcyjny wpływ na komórki mięśni gładkich i kolagen oraz nasilenie działania prozakrzepowego [9,10].

Obecnie uważa się, że miażdżycy jest skutkiem długotrwałej, narastającej w czasie odpowiedzi obronnej na czynniki działające destrukcyjnie na ścianę naczyń. Odpowiedź ta ma charakter przewlekłego fibroproliferacyjnego procesu zapalnego, w którym główną rolę odgrywają makrofagi. Wyniki badań eksperymentalnych sugerują również, że hiperhomocysteinemia może się wiązać z aktywacją procesu zapalnego, a to z kolei stanowi podstawę do hipotezy, że podwyższony poziom hcy może przyczynić się do rozwoju wielu innych chorób [1].

Niewydolność serca (NS) to zespół kliniczny wynikający z nieprawidłowości strukturalnych i funkcjonalnych serca, rozpoznawany na podstawie dysfunkcji hemodynamicznych i hormonalnych, a także zmian w nerkach i układzie nerwowym [11]. Jest to proces dynamicznie postępujący i nieodwracalny [12]. O niewydolności serca mówimy, gdy pojemność minutowa serca i ciśnienie tętnicze są niewystarczające dla zapewnienia aktualnych potrzeb metabolicznych organizmu.

Nasilenie niewydolności serca tradycyjnie określa się, oceniając nasilenie objawów klinicznych występujących u pacjenta, a także jego tolerancję wysiłkową.

U osób z niewydolnością serca nasilenie leżącego u jej podłoża upośledzenia czynności komory słabo koreluje z klasą czynnościową, natomiast koreluje z rokowaniem [11] (tabela 1).

W ostatnich latach wzrosło znaczenie NS jako jednego z najpoważniejszych problemów zdrowotnych. W przeciwieństwie do innych chorób układu krążenia, gdzie zazwyczaj obserwuje się przewagę mężczyzn,

Tabela 1. Klasyfikacja Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA), z 1964 roku

Klasa I - minimalna niewydolność serca	Pacjenci z chorobą serca bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje nadmiernej duszności lub zmęczenia.
Klasa II - łagodna niewydolność serca	Pacjenci z chorobą serca, która powoduje niewielkie ograniczenia aktywności fizycznej. Bez objawów klinicznych w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje duszność lub zmęczenie
Klasa III - umiarkowana niewydolność serca	Pacjenci z chorobą serca, która powoduje znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Bez objawów klinicznych w spoczynku. Aktywność fizyczna o nasileniu mniejszym od przeciętnego powoduje duszność lub zmęczenie
Klasa IV - ciężka niewydolność serca	Pacjenci z chorobą serca, która uniemożliwia jakąkolwiek aktywność fizyczną bez wystąpienia duszności. Objawy niewydolności serca mogą występować nawet w spoczynku. Jeżeli pacjent podejmuje aktywność fizyczną, nasilenie duszności się zwiększa

liczba kobiet i mężczyzn leczonych z rozpoznaniem NS jest zbliżona [13,14]. NS to obecnie zespół kliniczny, którego częstość występowania stale rośnie i zaczyna przybierać rozmiary epidemii. Pomimo znacznych postępów w rozumieniu patofizjologii oraz wprowadzaniu na szeroką skalę nowych metod terapeutycznych, zarówno zachowawczych, jak i zabiegowych, niewydolność serca staje się jednym z głównych problemów kardiologicznych XXI wieku [15,16].

Złe prognozy epidemiologiczne oraz niekorzystne rokowania skłaniają z jednej strony do działań profilaktycznych, z drugiej zaś do ciągłego poszukiwania nowych czynników ryzyka lub określenia na nowo znaczenia wcześniej już znanych, takich właśnie jak homocysteina [17,18]. Ostatnio grupa profesora Piotra Ponikowskiego wykazała po raz pierwszy, że podwyższone stężenie homocysteiny zwiększa o prawie 70% śmiertelność z powodu niewydolności serca w okresie 3 lat obserwacji. Stopniowo potwierdzają ten fakt także inni badacze w Niemczech i w Stanach Zjednoczonych [19].

Celem pracy było oznaczenie poziomu homocysteiny u pacjentów z niewydolnością serca.

Materiał i metody

Oznaczenie stężenia homocysteiny w osoczu krwi przeprowadzono łącznie u 36 osób w tym 13 kobiet i 23 mężczyzn w wieku od 31 do 81 lat (średnio 51 lat). Badania przeprowadzono w Katedrze Kardiologii oraz Zakładzie Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Kwalifikując osoby do badań, informowano je o celu i sposobie ich przeprowadzenia. Badane osoby wyraziły zgodę na ich wykonanie. Zaproponowana metodyka badań została zatwierdzona przez Komisję

Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (nr zgody – 290/06).

Wśród badanych wyróżniono grupę kontrolną oraz grupę badaną - chorych z niewydolnością serca.

Grupę kontrolną stanowiło 15 osób zdrowych (8 K, 7 M) w wieku od 25 do 60 lat (średnio 47 ± 10 lat), o masie ciała od 52 do 81 kg (średnio 70 ± 8 kg) i wskaźniku BMI od 19,05 do 24,9 kg/m² (średnio $23,20 \pm 1,79$ kg/m²); niewykazujących w badaniu podmiotowym, przedmiotowym, badaniach biochemicznych (morfologia krwi, OB, gospodarka lipidowa, próby wątrobowe, badania ogólne moczu), a także w badaniach dodatkowych (pomiar ciśnienia tętniczego, badanie chirurgiczne) cech patologii narządowej, w szczególności dotyczącej układu sercowo-naczyniowego, czynności wątroby i nerek oraz chorób o charakterze zapalnym.

W okresie poprzedzającym badanie oraz w czasie jego trwania badani nie przyjmowali żadnych leków (kobiety środków antykoncepcyjnych). Wśród badanych były 4 osoby palące, żadna nie nadużywała alkoholu.

Do grupy badanej pacjentów z niewydolnością serca włączono 19 chorych (6 K, 13 M), w wieku od 31 do 81 lat (średnio 54 ± 13 lat), o masie ciała od 58 do 120 kg (średnio 80 ± 19 kg) i wskaźniku BMI od 19,86 do 39,18 kg/m² (średnio $26,98 \pm 6,3$ kg/m²).

Pacjenci tworzący grupę badaną kwalifikowani byli na podstawie rozpoznania, jakiego dokonywał lekarz klinicysta. Ocena ta opierała się przede wszystkim na wynikach badań laboratoryjnych, prowadzonych w czasie hospitalizacji w I Klinice Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Strategia stanowiąca podstawę kwalifikacji obejmowała badania przedmiotowe, podmiotowe, biochemiczne oraz dodatkowe, które zostały wykonane u wszystkich pacjentów. Badania podmiotowe

Tabela 2. Ogólna charakterystyka grupy kontrolnej

Lp.	Inicjały	Płeć	Wiek (lata)	Wzrost (cm)	Waga (kg)	BMI (kg/m ²)
1	K.A.	K	40	165	66	24,2
2	K.B.	M	49	174	75	24,8
3	S.P.	M	55	176	77	24,9
4	P.E.	K	45	168	60	21,3
5	P.M.	K	59	164	62	23,1
6	R.B.	M	57	174	74	24,4
7	B.N.	K	39	170	69	23,9
8	K.K.	K	47	176	65	21,0
9	O.J.	M	51	180	80	24,7
10	J.J.	M	52	180	79	24,4
11	E.C.	K	60	173	68	22,7
12	A.M.	M	59	174	75	24,8
13	M.S.	K	25	185	81	23,68
14	N.F.	K	33	165	52	19,05
15	J.S.	M	40	175	65	21,24
ŚREDNIA			47	173	70	23,20
SD			10	6	8	1,79

Tabela 3. Ogólna charakterystyka grupy badanej- pacjenci ze zdiagnozowaną niewydolnością serca

LP	Inicjały	Płeć	Klasa NYHA (°)	Wiek (lata)	Wzrost (cm)	Waga (kg)	BMI (kg/m ²)
1							
2	P.J.	M	III	52	174	76	25,10
3	Ś.H.	M	II/III	62	172	113	38,20
4	K.J.	M	III	58	178	72	22,72
5	D.M.	M	II/III	31	180	74	22,84
6	P.W.	M	II/III	62	172	90	30,42
7	G.Z.	M	III	81	170	73	25,26
8	S.L.	M	IV	54	172	62	20,96
9	K.E.	M	III	53	176	117	37,77
10	K.R.	M	II/III	62	166	72	26,13
11	K.A.	M	IV	60	167	105	37,65
12	T.A.	M	II/III	49	175	120	39,18
13	S.S.	M	II/III	33	184	78	23,04
14	B.E.	M	IV>>II	68	165	84	30,85
15	R.B.	M	II/III	76	176	90	29,05
16	K.D.	K	III	34	170	58	20,07
17	M.M	K	III	54	168	56	19,86
18	T.I.	K	II/III	60	158	58	23,23
19	R.S.	K	II/III	47	172	74	25,01
20	K.G.	K	III	40	166	62	16,85
21	E.J.	M	II/III	44	175	73	17,58
ŚREDNIA				54	172	80	26,98
SD				13	6	19	6,3

miały za zadanie zebranie informacji na temat danych demograficznych, stanu układu sercowo-naczyniowego i oceny wydolności krążenia w skali NYHA, rozpo-

znania chorób współistniejących oraz stosowanych używek. W modelu przedmiotowym wszyscy uczestnicy zostali poddani dokładnemu pomiarowi ciężaru

ciała oraz wzrostu, na podstawie czego wyliczono BMI, a dodatkowo oznaczone zostało również ciśnienie krwi. Z badań biochemicznych wykonano: morfologię krwi, OB, próby wątrobowe, stężenie elektrolitów w surowicy krwi, sprawdzono gospodarkę lipidową i mocz w badaniach ogólnych oraz zrobiony został również klirens kreatyniny. Modus dodatkowy obejmował badanie elektrokardiograficzne, echokardiografię i analizę laboratoryjną, która to pozwoliła określić poziom homocysteiny w osoczu krwi.

Na podstawie wykonanych badań u wszystkich chorych potwierdzona została diagnoza niewydolności serca. U żadnego chorego nie stwierdzono obecności chorób o charakterze zapalnym.

Wśród badanych było 8 osób palących, żadna nie nadużywała alkoholu.

Badania poziomu homocysteiny przeprowadzono w standardowych warunkach szpitalnych. Krew do badań pobierano na czczo, z żyły łokciowej w ilości 2 ml, do probówek z EDTA. W celu zminimalizowania wzrostu stężenia homocysteiny spowodowanego jej wytwarzaniem w krwinkach czerwonych, po pobraniu, wszystkie próbki umieszczano w lodzie, gdzie były przechowywane przed odwirowaniem. Następnie krew wirowano (RCF = 1000 x g) przez 10 min, a próbki osocza przechowywano do momentu oznaczania stężenia homocysteiny w temp. -20 °C

Stężenie L-homocysteiny w osoczu oznaczano za pomocą metody immunochemicznej z pomiarem natężenia fluorescencji w świetle spolaryzowanym (*Fluorescence Polarization Immunoassay* – FPIA), przy użyciu analizatora IMx, stosując komercyjne zestawy firmy ABBOTT.

Statystyczną analizę wyników przeprowadzono przy zastosowaniu programu komputerowego STATISTICA 6.0 firmy StatSoft. Średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe otrzymanych wyników wykonano procedurą Statystyki Opisowej. Dla oceny normalności rozkładu analizowanych wartości liczbowych zastosowano test W. Shapiro-Wilka. Ocenę istotności różnic wartości średnich przeprowadzono przy pomocy testu t dla prób niezależnych z oddzielną oceną wariancji

Wyniki

Oznaczone stężenia homocysteiny 15 zdrowych ochotników (średnie stężenie homocysteiny - 10,18 ± 3,25 μmol/l) umieszczono w tabeli 4, natomiast

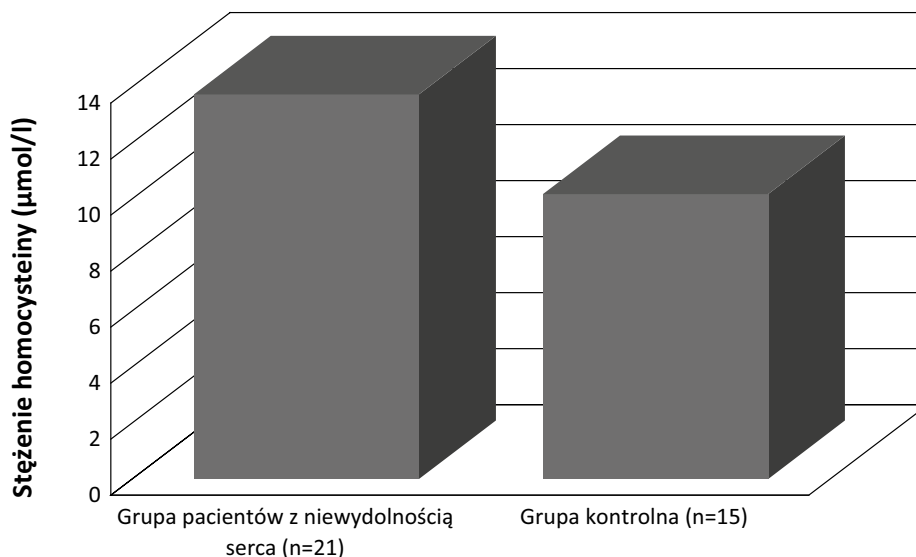
21 chorych z niewydolnością serca (średnie stężenie homocysteiny - 13,74 ± 6,0 μmol/l) w tabeli 5.

Tabela 4. Stężenie homocysteiny w grupie kontrolnej

Lp	Inicjały	Stężenie homocysteiny (μmol/l)
1	K.A.	11,02
2	K.B.	12,21
3	S.P.	13,80
4	P.E.	9,42
5	P.M.	9,48
6	R.B.	13,99
7	B.N.	8,62
8	K.K.	14,51
9	O.J.	12,10
10	J.J.	11,86
11	E.C.	11,21
12	A.M.	8,43
13	M.S.	2,51,51
14	N.F.	6,34,34
15	J.S.	7,23,23
ŚREDNIA		10,18,18
SD		3,25,25

Tabela 5. Stężenie homocysteiny w grupie pacjentów z niewydolnością serca

Lp	Inicjały	Stężenie homocysteiny (μmol/l)
1	K.K.	16,26
2	P.J.	10,65
3	Ś.H.	9,92
4	K.J.	10,01
5	D.M.	19,89
6	P.W.	3,58
7	G.Z.	19,72
8	S.L.	9,64
9	K.E.	2,79
10	K.R.	13,34
11	K.A.	18,38
12	T.A.	12,82
13	S.S.	8,98
14	B.E.	8,73
15	R.B.	12,45
16	K.D.	23,87
17	M.M.	27,39
18	T.I.	12,38
19	R.S.	14,78
20	K.G.	16,85
21	E.J.	17,58
ŚREDNIA		13,74
SD		6,0



Rycina 1. Średnie stężenie homocysteiny w grupie kontrolnej i badanej

W badaniu odnotowano statystycznie istotną różnicę w wartościach średnich stężeń homocysteiny pomiędzy grupą badaną i kontrolną – 13,74 vs. 10,18 µmol/l ($p < 0,05$).

Wnioski

1. U chorych z niewydolnością serca stwierdzono statystycznie wyższe wartości stężeń homocysteiny niż w grupie kontrolnej.
2. Wykazanie wyższych wartości stężeń homocysteiny u chorych z niewydolnością serca może stanowić argument dla wykorzystania tego oznaczenia w celu określenia, np. stopnia zaawansowania niewydolności serca, co sugerują dane piśmiennictwa.

Dyskusja

Uznanie homocysteiny jako potencjalnego czynnika sprawczego miażdżycy zaproponował po raz pierwszy McCulley, który na podstawie wielu badań oraz obserwacji zaproponował własną homocysteinową teorię tej choroby, która przez blisko 20 lat była niezauważana lub odrzucana przez środowiska naukowe [13,20]. Dopiero pod koniec ubiegłego stulecia, a w szczególności w ostatniej jego dekadzie, pojawiały się liczne doniesienia naukowe o znaczeniu homocysteiny jako czynnika ryzyka lub nawet jednego z czynników patogenetycznych w rozwoju miażdżycy i choroby wieńcowej, czego konsekwencją było określenie homo-

cysteiny przez niektórych badaczy cholesterolem XXI wieku [21]. Obecnie uważa się, że nie tylko ciężka hiperhomocysteinemia, ale także umiarkowane podwyższenie poziomu tego aminokwasu we krwi, są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób o podłożu aterosennym. Wiadomo także, że już wzrost stężenia hcy we krwi o 5 [µmol/l] powoduje zwiększenie ryzyka rozwoju miażdżycy o 60- 80% [2,5,10,20,22,23].

Niewydolność serca jest zespołem chorobowym, który z jednej strony manifestuje się niezwykle złożonymi zaburzeniami, zaś z drugiej charakteryzowany jest przez wiele prostych do identyfikacji objawów bardzo przydatnych przy jej rozpoznaniu [24].

Choroba ta stanowi coraz większy problem zdrowotny i społeczny w rozwiniętych krajach Ameryki i Europy, gdzie dotyczy 0,4-2% ludności, oznacza to, że choruje na nią około 10 mln ludzi a u kolejnych 10 mln dopiero będzie zdiagnozowana [15].

U podstaw niewydolności serca leży wieloczynnikowy proces przyczynowy, w którym dochodzi także do odkładania się w ścianach naczyń złogów tłuszczowych, aminoglikanów oraz soli wapnia, a także proliferacji komórek mięśni gładkich i tkanki łącznej, co w efekcie powoduje powstanie blaszki miażdżycowej. Poznano już wiele czynników, jednak najlepiej opisano wskaźniki przemiany lipidowej będące podstawą jej aterosennej genezy, do których zalicza się stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, frakcji HDL, triglicerydów, których oznaczanie wykorzystuje się w badaniach przesiewowych. W ostatnich latach coraz

większą uwagę zwraca się na homocysteinę, której większa część znajduje się w osoczu (ok. 80%) i związana jest tam z białkami, a tylko niewielki procent krąży w postaci niezwiązanej [21,25].

Podwyższony poziom homocysteiny (hiperhomocysteinemia) silnie wpływa na proces miażdżycowy, zarówno poprzez inicjowanie powstawania blaszki miażdżycowej, jak i nasilanie istniejących już zmian patologicznych [2,21,26,27]. Z kolei miażdżycy naczyń wieńcowych leży u podłoża niewydolności serca, co jest skutkiem oddziaływania na śródbłonek naczyń wielu czynników, które wspólnie prowadzą do powstania blaszki miażdżycowej oraz dysfunkcji serca. Rola homocysteiny w powstawaniu zmian miażdżycowych jest dobrze udokumentowana, ale jej wpływ na funkcję skurczową mięśnia sercowego podlega ciągłym analizom. Homocysteina, będąc aktywną substancją wchodzącą w przemiany wolnorodnikowe, nieenzymatyczną tiolację białek oraz stymulację procesów wykrzepiania i apoptozy, może nasilać uszkodzenie mięśnia sercowego nie tylko na drodze pośredniej poprzez miażdżycę naczyń, ale także w sposób bezpośredni [20].

Według Vassana kluczową rolę w powiązaniu przemian hcy z niewydolnością serca powinno przypisać się wybranym czterem mechanizmom. Podstawowym jest dysfunkcja śródbłonna, kolejnym - bezpośrednie toksyczne działanie na mięsień serca, prowadzące do uwolnienia troponin, następnymi - rola stresu tlenowego powiązanego z produkcją wolnych rodników oraz mechanizm, udowodniony tylko na modelu zwierzęcym, polegający na stymulowaniu włóknienia podścieliska i aktywacji układu metaloproteinaz. Ostateczny efekt działania hcy na mięsień serca może prowadzić do jego uszkodzenia, a w klinicznej postaci objawiać się rozstrzenią [20,28].

Upośledzenie czynności śródbłonna ma miejsce na kilku poziomach, chociaż nie do końca poznany jest mechanizm tego zjawiska. Wiadomo na pewno, że bezpośrednie cytotoksyczne działanie hcy szczególnie mocno ukierunkowane jest na wewnętrzną błonę tętnic, gdzie pod wpływem jej działania stwierdza się przyspieszony proces degradacji elastyny. Zjawisko to jest odpowiedzialne za przyspieszenie procesów włóknienia i kalcyfikacji (wapnienia), obserwowanych w toku zmian miażdżycowych [21]. Obecnie stwierdza się również, że bezpośrednia inkubacja komórek śródbłonna z homocysteiną indukuje uwalnianie czynnika von Willebranda i zwiększa adhezję płytek krwi.

Pośrednia droga destrukcyjnego działania homocysteiny na śródbłonek naczyń związana jest z działaniem na czynnik rozkurczający naczynia, jakim jest tlenek azotu (NO). W warunkach fizjologicznych NO w ścianie naczynia neutralizuje homocysteinę poprzez przekształcenie jej w S-nitrohomocysteinę, substancję pozbawioną właściwości utleniających i działającą antyagregacyjnie oraz wpływającą rozszerzająco na naczynia. W przypadku hiperhomocysteinemii dochodzi jednak do znaczącego zmniejszenia syntezy NO, przez co zaburzone zostają funkcje wazomotoryczne naczyń [17,29].

Kolejnym, niekorzystnym wpływem hcy jest jej działanie przyspieszające apoptozę komórek. Cytokiny natomiast, powstające w odpowiedzi na czynnik uszkodzający, same zwiększają ilość powstającej homocysteiny. Działanie to wskazuje na możliwość patogennego działania tego aminokwasu nie tylko na śródbłonek, ale także komórki mięśnia serca [15,20].

Innym ważnym mechanizmem patologicznego działania homocysteiny, przyczyniającym się do powstania i rozwoju dysfunkcji serca jest generowanie stresu oksydacyjnego. W procesie autooksydacji grup tiolowych homocysteiny powstają reaktywne formy tlenu, takie jak m. in. anion ponadtlenkowy, rodnik hydroksylowy oraz nadtlenek wodoru. Jony te w obecności metali grup przejściowych tworzą wysoce reaktywne rodniki hydroksylowe zdolne do zapoczątkowania peroksydacji lipidów. Wolnorodnikowe działanie homocysteiny związane jest również z obniżaniem aktywności peroksydazy glutationowej i dysmutazy ponadtlenkowej oraz inicjacją utleniania frakcji lipoprotein o małej gęstości [17,18,29].

Natomiast czwarty niekorzystny tor działania homocysteiny określa jej działanie w obrębie podścieliska poprzez stymulowanie metaloproteinaz i procesów włóknienia. Wiąże się z tym zmiana proporcji kolagenu, architektoniki otoczenia miocytów oraz wtórnie pobudzana jest patologiczna przebudowa, przez co ostatecznie dochodzi do rozstrzeni jam serca [20,28].

Omawiając aspekty promiażdżycowego działania homocysteiny, nie można pominąć jej udziału w procesie zapalnym. Współczesna koncepcja zapalnego mechanizmu będącego podstawą rozwoju zmian miażdżycowych, została zaproponowana w 1973 roku przez Rossa i Glomseta. Wysunęli oni hipotezę „odpowiedzi na uszkodzenie”, zakładającą, że reakcja zapalna i uszkodzenie śródbłonna naczyniowego inicjuje powstawanie blaszki miażdżycowej. Uznanie

miażdżycy za chorobę o charakterze zapalnym zapoczątkowało liczne dyskusje i badania dotyczące udziału czynników zapalnych w jej patogenezie [30]. Obecnie wiadomo, że mediatory zapalenia uczestniczą we wszystkich etapach powstawania i rozwoju zmian miażdżycowych a tym samym przyczyniają się do rozwoju także i innych chorób o podłożu aterogennym [1,31,32]. Markerami aktywności neurohormonalnej o udowodnionym znaczeniu w przewidywaniu ryzyka zgonu sercowego są: peptydy natriuretyczne, nora-drenalina, aldosteron, endotalina I oraz angiotensyna II. Spośród wykładników reakcji zapalnej najlepiej poznane zostały CRP, TNF- α , i IL-6, troponiny są natomiast najdokładniej poznanymi markerami martwicy kardiomiocytów [33].

Zwiększone stężenie homocysteiny jest uznawanym czynnikiem ryzyka nie tylko schorzeń układu sercowo-naczyniowego, ale również schorzeń neurologicznych (choroby Alzheimera, Parkinsona, otępienia, a także depresji i schizofrenii), nowotworów (szczególnie raka jelita grubego oraz indukowanych przez estrogeny), powikłań ciąży i wad rozwojowych płodu. Wyniki wielu badań wskazują jednak, że najsilniejsza zależność istnieje pomiędzy zwiększonym poziomem hcy a chorobami o podłożu miażdżycowym [2,15,27,34]. Dlatego hiperhomocysteinemię uznaje się obecnie za niezależny czynnik ryzyka miażdżycy tętnic wieńcowych, obwodowych i mózgowych [2,5,26].

Ocenia się, że wzrost stężenia hcy z poziomu 5 do 15 [$\mu\text{mol/l}$] wiąże się z prawie 4-krotnym wzrostem ryzyka miażdżycy [6,31]. Jednocześnie, wraz z podwyższeniem stężenia hcy we krwi o 3 $\mu\text{mol/l}$, ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca wzrasta o 16%, natomiast udaru mózgu o 24% [8]. Ponadto, u chorych z hiperhomocysteinemią zaobserwowano prawie 2-krotnie wyższą umieralność z powodu chorób układu krążenia [7,16,23,35].

Według wyników badania NATPOL PLUS, średnie stężenie homocysteiny u dorosłych Polaków obejmujące populację między 18 a 94 r.ż. wynosi 11,9 $\mu\text{mol/l}$ (mężczyźni 13,2 $\mu\text{mol/l}$; kobiety 11,1 $\mu\text{mol/l}$), natomiast wg wyników programu WOBASZ – 10,24 $\mu\text{mol/l}$ u mężczyzn i 8,81 $\mu\text{mol/l}$ u kobiet [7].

Ilość doniesień naukowych, które zajmowały się badaniem zależności między zwiększonym stężeniem homocysteiny w osoczu krwi a rozwojem i przebiegiem niewydolności serca jest niestety niewielka. Chociaż z punktu widzenia patofizjologii taka korelacja jest prawdopodobna, to jednak brak bezpośrednich dowo-

dów, że podwyższony poziom hcy sprzyja rozwojowi tej jednostki chorobowej [20].

W związku z tym, w pracy podjęto próbę oceny poziomu homocysteiny w grupie chorych z niewydolnością serca.

Stwierdzono podwyższony poziom homocysteiny w osoczu chorych z niewydolnością serca - średnie stężenie hcy w grupie badanej wynosiło $13,74 \pm 6,0 \mu\text{mol/l}$ i odpowiednio $10,18 \pm 3,25 \mu\text{mol/l}$ w grupie kontrolnej. Różnica ta była znamienna statystycznie i wyniosła $p < 0,05$.

Uzyskane wyniki są porównywalne z rezultatami, które odnotowali autorzy innych prac.

W 2007 roku Wiesław Supiński w swojej rozprawie doktorskiej badał stężenie homocysteiny u chorych ze skurczową niewydolnością serca. W badaniu własnym wykazał, że stężenie hcy w surowicy krwi u osób ze zdiagnozowaną niewydolnością nieznacznie przekracza szeroko pojmowany zakres norm. U osób zdrowych w grupie kontrolnej wynosi ono średnio 12,94 [$\mu\text{mol/l}$], a u chorych z niewydolnością serca 14,52 [$\mu\text{mol/l}$], analiza statystyczna wykazała przy porównaniu tych wyników, że uzyskana różnica była znamienna statystycznie ($p < 0,05$) [20]. Autor przytoczył także wyniki badań klinicznych, jakie uzyskali wcześniej inni badacze, w tym m.in. zespół Vasana wraz z wsp. Zespół wspomnianych badaczy poddał ocenie 2491 osoby pozostające w obserwacji od 1948 roku. Byli to chorzy z rozpoznaniem niewydolności serca ustalonym na podstawie kryteriów opracowanych dla badania Framingham. Autorzy zgodnie podkreślają zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności serca z poziomem hcy w surowicy przekraczającym 14 $\mu\text{mol/l}$ [28].

Kolejnym badaczem, który zajmował się tą zależnością jest Kądziera wraz z wsp., którzy w opublikowanych wynikach swoich badań podają, że poziom hcy uzyskany dla grupy kontrolnej wynosi średnio 10,0 [$\mu\text{mol/l}$], natomiast w grupie pacjentów ze zdiagnozowaną niewydolnością serca średnio 12,8 [$\mu\text{mol/l}$] [20,34].

Następną pracą potwierdzającą uzyskane wyniki jest badanie Kozłowskiej-Wojciechowskiej, które wykazało statystycznie istotną różnicę w stężeniach hcy między grupą chorych a grupą kontrolną. Poziom hcy u osób zdrowych wynosił 12,1 [$\mu\text{mol/l}$], natomiast w grupie badanej był wyższy o 2,5 [$\mu\text{mol/l}$] i wynosił 14,6 [$\mu\text{mol/l}$] [20,36].

Bardzo istotne wnioski wpływają również z analizy innych badań. O podwyższonych stężeniach

homocysteiny klinicyści mówią również w kontekście zależności m. in. od szerokości geograficznej, wieku oraz płci. Różnice w występowaniu podwyższonego stężenia tego aminokwasu zdarzają się nawet w obrębie jednego kraju i mogą być związane z poszczególnymi obszarami w jego granicach. Bardzo wyraźnie zostało to pokazane w polskim badaniu WOBASZ, gdzie średni poziom hcy w populacji mężczyzn dla przedziału wiekowego 40-60 lat wyniósł 10,45 [$\mu\text{mol/l}$]. Analizując stężenie hcy w surowicy krwi w całej populacji badanych mężczyzn okazało się, że jej wartości w poszczególnych województwach są różne i wynoszą od 9,5 [$\mu\text{mol/l}$] w Wielkopolsce do 11,0 [$\mu\text{mol/l}$] na Podkarpaciu [8,20].

Wysoka częstość podwyższonych stężeń homocysteiny w populacji polskiej, szczególnie w grupie wiekowej po 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 poprzez odpowiednią podaż kwasu foliowego, witaminy B₁₂ i B₆, nie przekracza obecnie możliwości finansowych przeciętnego pacjenta. Badania dowiodły bowiem, że podawanie ich łącznie, czyli pełne skupienie na procesie rozkładu hcy daje podobny efekt obniżający, jak suplementacja jedynie samym kwasem foliowym [37]. Dalsze obserwacje dowiodły, że około 60% siły działania wszystkich witamin ma kwas foliowy, mniejsze witamina B₁₂, a prawie niezauważalne witamina B₆ [8].

Główna rola kwasu foliowego w zmniejszeniu poziomu hcy polega na tym, iż jest on jedynym donorem grupy metylowej, przez co w reakcji metylacji jest określany ilościowo. Witaminy B₆ i B₁₂ to natomiast koenzymy, które jako takie nie biorą bezpośredniego udziału w reakcji. A różnica między nimi polega przede wszystkim na tym, że witamina B₁₂ ulega kumulacji i na ogół znajduje się w organizmie w wystarczającej ilości. Natomiast nieznaczna rola witaminy B₆ wynika ze zdolności organizmu do nasilania procesu remetylacji w przypadku jej niedoboru [4].

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 [2,33]. Ze stanowiska American Heart Association wynika, że poza normalizacją diety, która powinna zawierać ponad 0,5 kg warzyw i owoców dziennie, skuteczną

metodą zapobiegania hiperhomocysteinemii jest właśnie stosowanie preparatów wielowitaminowych zawierających 400 μg kwasu foliowego w dziennej dawce. Jest to szczególnie istotne u mieszkańców krajów północnych, w których dostęp do świeżych warzyw i owoców w okresie zimowo-wiosennym jest ograniczony.

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 na przykład, 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% [33,35]. 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%. A terapia stosowana przez 6 tygodni normalizuje poziom hcy u ponad 90% leczonych [2,22].

W podsumowaniu można stwierdzić, że trzeba pilnie upowszechnić oznaczanie stężenia homocysteiny, ponieważ z punktu widzenia European Society of Cardiology (ESC) grozi nam globalna epidemia chorób układu sercowo-naczyniowego. Jeżeli przyjąć nawet, że uzyskane wyniki są niewystarczające na rzecz zależności między stężeniem homocysteiny, a rozwojem niewydolności serca to mogą na tym skorzystać pacjenci z innymi schorzeniami o podobnej etiologii [29].

Adres do korespondencji:

Aleksandra Jewsiewicka

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

ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań

Tel.: (+48 61) 854 91 14

☎ (+48 61) 854 91 14

✉ jewsiewickaaleksandra@wp.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Bogdański P, Pupek-Musialik D, Łuczak M, Cymerys M, Kopczyński J, Bryl W i wsp. Ocena stężenia homocysteiny i wybranych markerów procesu zapalnego u chorych z klinicznymi cechami insulinooporności. *Diabel Dośw Klin* 2003;3:261-7.
2. Bald E. Homocysteina, niegdyś egzotyczny metabolit. W: Włodek L (red.). *Biotiole w warunkach fizjologicznych, patologicznych i w terapii*. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2003; s. 73-108.
3. Domańska TB. Rodzinna hiperhomocysteinemia a miażdżycza tętnic. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2002. s. 9-29.
4. Gąsiorowska D, Korzeniowska K, Jabłeczka A. Homocysteina. *Farm Współ* 2008;1:169-75.
5. Kokocińska D, Cierpka L, Chmiel B, Duraj M, Partyka R, Cierpka Sz i wsp. The usefulness of assessing the serum levels of homocysteine in diagnosis of atherosclerosis. *Acta Angiol* 2005;11:114-20.
6. Skorupski W, Łaciński M, Cieśliński A, Trzeciak W, Lesiak M, Grajek S i wsp. Ocena wpływu poziomu homocysteiny na rozwój zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych na tle innych wybranych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca – doniesienie wstępne. *Kard Pol* 2002;57:II-137,59-72.
7. Wieczorek P, Partyka R, Strawa R, Płusa K. Przydatność oznaczeń homocysteiny w diagnostyce miażdżycy naczyń. *Ann Soc Stud Acad Med Siles* 2004;30:71-8.
8. Tykarski A, Posadzy-Mańczyńska A, Rywik S, Jasiński B, Drygas W, Wyrzykowski B i wsp. Stężenie homocysteiny w surowicy krwi – nowego czynnika ryzyka wieńcowego – u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kard Pol* 2005;63(6 Supl. 4):S659-S662, 48-62.
9. Naruszewicz M. Homocysteina w patogenezie miażdżycy. *Czyn Ryzyka* 2005; Supl. 11:4-5.
10. Skoczynska A. Homocysteina – czynnik aterogeny. W: *Patogeneza miażdżycy*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o.; 2006. s. 55-60.
11. Davies S. W, Babyliiss J. Przewlekła niewydolność serca - poradnik klinicysty. Gdańsk: Via Medica; 1998. s. 16, 17, 21-26.
12. Chebus H. Niewydolność serca. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1998. s. 11, 35, 53-56.
13. Dubiel JS, Korewicki J, Grodzicki T. Niewydolność serca. Gdańsk: Via Medica; 2004. s. 2- 18.
14. Marcucci Marcucci R, Betti I, Cecchi E. Hyperhomocysteinemia and vitamin B6 deficiency: new risk markers for nonvalvular fibrillation? *Am Heart J* 2004;148:456-61.
15. Sinkiewicz W, Kubica W. Przewlekła niewydolność serca - wybrane problemy diagnostyki i terapii. *Med Edu Sp. z o. o.*; 2008. s. 7- 51.
16. Świątkiewicz I, Kubica J. Przewlekła niewydolność serca - definicja, rozpoznanie i klasyfikacja. W: Sienkiewicz W, Kubica J (red.). *Przewlekła niewydolność serca - wybrane problemy diagnostyki i terapii*. Warszawa: Medical Education, 2008 s. 7- 21.
17. Ciechanowicz A, Januszewicz A, Januszewicz W, Rużyłło W. Genetyczne uwarunkowania hiperhomocysteinemii. Naruszewicz M. Homocysteina i lipoproteina (a) w patogenezie chorób układu krążenia - uwarunkowania genetyczne. *Czyn Ryzyka* 2005;(Supl. 11):8-10.
18. Naruszewicz M. Aktualne spojrzenie na rolę hiperhomocysteinemii w patogenezie miażdżycy. *Pol Prz Neurol* 2005;1:19-22.
19. Piechota W, Piechota W. Znaczenie homocysteiny jako czynnika ryzyka choroby wieńcowej i wskaźnika predykcyjnego incydentów sercowo-naczyniowych. *Pol Prz Kard* 2007;3-9.
20. Supiński W. Wpływ stężenia homocysteiny w surowicy krwi na częstość występowania i przebieg skurczowej niewydolności serca. *UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu: Rozprawa Doktorska* 2007. s. 2-64.
21. Grabys R. Czy hiperhomocysteinemia jest rzeczywiście czynnikiem rozwoju miażdżycy? *Pol Przegl Kardiol* 2007;9:289-93.
22. Żakowska I, Gwoździński K, Gorzelańczyk EJ. Endogenne czynniki w rozwoju arteriosklerozy. *Forum Kard* 1998;3:18-37.
23. Bald E, Czupryniak L. Homocysteina przyczyną miażdżycy? http://www.sprawynauki.waw.pl/?section=article&art_id=417&ref=search.
24. Zymliński R. Niewydolność serca jak powstaje i jak ją leczyć? <http://www.forumzdrowia.pl/index.php?id=322&art=156>.
25. Hanky G, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999;354:407-13.
26. Cichocka A, Cybulska B. Homocysteina – mniej poznany czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. *Med Metab* 1999;3:42-52.
27. Kraczkowska S, Suchocka Z, Pachecki J. Podwyższone stężenie homocysteiny we krwi jako wskaźnik zagrożenia zdrowia. *Biul Wydz Farm AMW* 2005;3:4-13.
28. Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, Levy D, Selhub J, Jacques PF, et. al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. *JAMA* 2003;289:1251-7.
29. Naruszewicz M. Homocysteina jako czynnik ryzyka chorób cywilizacyjnych. W jakich przypadkach konieczne jest jej oznaczanie? *Choroby serca i naczyń* 2008;5:156-8.
30. Bogdański P, Dytfeld J, Kujawska-Łuczak M, Szulińska M, Pupek-Musialik D. Ocena stężenia homocysteiny i wybranych markerów stanu zapalnego u chorych z nadciśnieniem tętniczym. *Endokr. Otyłość* 2007;3:61-7.
31. Piechota W, Piechota W. Hiperhomocysteinemia – znaczenie w chorobach sercowo-naczyniowych. *Kard Dypl* 2007;6:106-7,110-4.
32. Piechota W, Piechota W. Korelacja stężeń homocysteiny ze zmianami w tętnicach wieńcowych u mężczyzn z objawami choroby niedokrwiennej serca. *Pol Prz Kard* 2004;6:401-6.
33. Karasek D, Sinkiewicz W, Małyszka P. Markery biochemiczne w ocenie rokowania u chorych z niewydolnością serca. W: Sienkiewicz W, Kubica J (red.). *Przewlekła niewydolność serca - wybrane problemy diagnostyki i terapii*. Warszawa: Medical Education 2008. s. 21-54.

34. Kądziała J, Janas J, Dzielińska Z i wsp. Ryzyko choroby niedokrwiennej serca a stężenie homocysteiny w osoczu i mutacja C677T genu reduktazy kwasu metyleno- tetrahydrofoliowego. *Kardiologia Polska* 2003;59:22-6.
35. Banecka-Majkutiewicz Z, Gąsecki D, Jakubkiewicz-Banecka J, Banecki B, Węgrzyn G, Nyka WM. Hiperhomocysteinemia – ważny czynnik ryzyka udaru mózgu. *Udar Mózgu* 2005;7:61-5.
36. Kozłowska-Wojciechowska M. Jak zapobiegać hiperhomocysteinemii? Naturalne źródła folianów i witamin grupy B w polskiej diecie. *Czyn Ryzyka* 2005;(Supl. 11):25-6.
37. Okopień B, Hyper M, Herman ZS. Osoczowe wyznaczniki miażdżycowego uszkodzenia tętnic. *Pol Arch Med Wew* 2001;106:723-8.