

MONIKA ŁUBIŃSKA, EWA KAZIMIERSKA, KRZYSZTOF SWORCZAK

Hyperhomocysteinemia as a New Risk Factor for Different Diseases

Hiperhomocysteinemia jako nowy czynnik ryzyka wielu chorób

Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Zaburzeń Hemostazy Instytutu Chorób Wewnętrznych AM w Gdańsku

Streszczenie

Prezentowana praca przedstawia aktualne poglądy na temat homocysteiny oraz jej wpływu na powstawanie zmian chorobowych. Opisano metabolizm homocysteiny oraz wpływ różnych czynników na jego przebieg, a także patomechanizm zmian wynikających z hiperhomocysteinemii. Obszernie omówiono znaczenie kliniczne oraz związek zwiększonego stężenia homocysteiny z rozwojem zmian miażdżycowych, choroby zakrzepowo-zatorowej, przewlekłej niewydolności nerek, zaburzeń psychicznych, a także przebiegiem ciąży. Podzielone opinie dotyczące patomechanizmu działania homocysteiny oraz jej istotnego wpływu na rozwój wielu chorób, skłaniają do dalszych badań i rozwiania wątpliwości (*Adv Clin Exp Med. 2006, 15, 5, 897–903*).

Słowa kluczowe: homocysteina, hiperhomocysteinemia, miażdżycyca, zaburzenia krzepnięcia, depresja.

Abstract

The article reviews current events about homocysteine and its effect on morbid changes appearance. The metabolism of homocysteine, an influence of different factors on it and the pathomechanism of associated with hyperhomocysteinemia pathologic changes are described. The clinical significance and relationship between elevated plasma homocysteine and atherosclerosis, deep vein thrombosis, chronic renal failure, mental disorders and disturbances during pregnancy are widely discussed. The different opinions on the pathomechanism of homocysteine-dependent effect and its influence on development of many diseases suggest further research (*Adv Clin Exp Med. 2006, 15, 5, 897–903*).

Key words: homocysteine, hyperhomocysteinemia, arteriosclerosis, coagulation disorders, depression.

Homocysteina (Hcy) została odkryta na początku XX w. przez du Vigneauda i początkowo nie wzbudziła szerszego zainteresowania. Dopiero po upływie około trzydziestu lat, Carso i Neil opisywali przypadek dwojga dzieci, u których zaobserwowano poważne zaburzenia rozwoju, przemieszczenie soczewki oka oraz szybki rozwój miażdżycy naczyń krwionośnych. U tych dzieci stwierdzono duże stężenie pochodnej Hcy w moczu. W 1969 r. McCully opisał związek zwiększonego stężenia Hcy z zaawansowanymi zmianami miażdżycowymi. Pierwsze opublikowane przypadki nie przyczyniły się do intensyfikacji badań dotyczących wpływu zwiększonego stężenia Hcy na rozwój zmian chorobowych. Nastąpiło to dopiero w ostatnim dziesięcioleciu. Jak wynika z przeprowadzonych badań, zwiększenie stężenia Hcy we krwi

jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób o podłożu miażdżycowym, a także zakrzepicy żyłnej, zatorowości, osteoporozy, zmian kostnych, zaburzeń psychicznych i wad wrodzonych [1–3]. Wśród przyczyn hiperhomocysteinemii wymienia się: niedobory witaminowe (B₆, B₁₂, kwasu foliowego), defekty genetyczne enzymów biorących udział w przemianach metabolicznych Hcy, niektóre jednostki chorobowe, leki, pewne stany fizjologiczne oraz styl życia [3].

Metabolizm homocysteiny

Hcy jest aminokwasem siarkowym powstającym w wyniku demetylacji metioniny – egzogenego aminokwasu dostarczanego do organizmu

z pożywieniem. Następne szlaki metaboliczne, którym ona podlega to: remetylacja i transsulfuracja. Podczas pierwszego procesu Hcy nabywa grupę metylową z N-5-metylotetrahydrofolianu. Reakcja ta przebiega pod wpływem enzymu syntazy metioniny (SM), której kofaktorem jest witamina B₁₂. N⁵-metylotetrahydrofolian powstaje z N⁵, N¹⁰-metylenotetrahydrofolianu – pochodnej kwasu foliowego, w reakcji przebiegającej pod wpływem enzymu reduktazy N⁵, N¹⁰-metylenotetrahydrofolianu (MTHFR). W wątrobie metylacja Hcy może zachodzić pod wpływem enzymu metylotransferazy betainowo-homocysteinowej (BHMT), donorem grupy metylowej jest wówczas betaina. Drugi proces, któremu podlega Hcy to transsulfuracja, podczas której pod wpływem enzymu β-syntazy cystationiny (CBS) i z udziałem witaminy B₆ powstaje cystationina, a następnie pod wpływem enzymu γ-cystationazy, również zależnej od witaminy B₆-cysteina. W warunkach fizjologicznych zarówno pierwszy, jak i drugi szlak metaboliczny odgrywa ważną rolę w usuwaniu nadmiaru Hcy. Zmniejszenie aktywności niezbędnych enzymów czy też niedobory kofaktorów tych reakcji mogą powodować zwiększenie stężenia Hcy, co w następstwie wywołuje niepożądane zmiany w organizmie.

Zakres norm homocysteiny i podział hiperhomocysteinemii

Prawidłowe stężenie Hcy mieści się w zakresie 5–12 μmol/l. Hiperhomocysteinemia łagodna odpowiada stężeniu do 30 μmol/l, umiarkowana do 100 μmol/l i ciężka powyżej 100 μmol/l.

Czynniki prowadzące do zwiększenia stężenia homocysteiny

Zwiększone stężenie Hcy we krwi może być wynikiem zaburzenia jej procesów metabolicznych, które występują w przypadku wrodzonych defektów enzymatycznych oraz niedoboru cząstek kofaktorowych. Inne przyczyny to: upośledzenie katabolizmu aminokwasów siarkowych w wyniku zaburzonej czynności nerek; choroby, takie jak: nowotwory (stany niedożywienia), łuszczyca, niedoczynność tarczycy oraz cukrzyca; leki (tiazidy, metotreksat, karbamazepina, fenytoina); czynniki niemodyfikowalne: wiek (zwiększenie stężenia Hcy wraz z wiekiem), płeć (mężczyźni po

okresie dojrzewania mają większe od kobiet stężenie Hcy o około 2 μmol/l, następnie wraz z wiekiem ta różnica się zmniejsza); stany fizjologiczne, takie jak: ciąża, wiek pomenopauzalny, zwiększenie masy mięśniowej; styl życia – diety eliminacyjne (niedobory witaminowe), nikotynizm, alkoholizm oraz nadmierny wysiłek fizyczny; czynnik rasowy, tylko częściowo wynikający z różnic żywieniowych (badano grupę przypuszczalnie zdrowych Azjatów – 95% z nich miało stężenie Hcy > 50 μmol/l, a jedynie u niektórych stwierdzono małe stężenie witaminy B₁₂) [3–7].

Kwas foliowy (FA) oraz witaminy B₆ i B₁₂ to koenzymy niezbędne w procesach metabolicznych Hcy, dlatego też ich właściwe stężenie ma zasadnicze znaczenie w utrzymywaniu się prawidłowego stężenia homocysteiny [8]. Według badań Ubbinka et al. najczęściej występuje niedobór FA [9]. Do jego niedoboru, jak również wspomnianych witamin z grupy B, dochodzi w wielu sytuacjach, takich jak: niewłaściwe odżywianie (diety eliminacyjne), niedożywienie towarzyszące niektórym stanom chorobowym, zaburzone wchłanianie jelitowe (przewlekłe stany zapalne przewodu pokarmowego, nieswoiste stany zapalenia jelit, choroby o podłożu autoimmunologicznym, przewlekłe zakażenie *Helicobacter pylori*), choroba alkoholowa (w której następuje zaburzenie przemiany folianów i zmniejszenie wchłaniania jelitowego FA, witamin B₆ i B₁₂ oraz uszkodzenie wątroby) i nadmierna utrata tych cząsteczek podczas dializ [3, 4, 10–12].

Defekty genetyczne dotyczące enzymów szlaku metabolicznego Hcy mogą być przyczyną zmniejszenia ich aktywności i tym samym zwiększenia stężenia tego aminokwasu. Oceniając mutacje obecne u chorych z hiperhomocysteinemią wyodrębniono około 17 różnych defektów genu *CBS* oraz 14 anomalii genu *MTHFR* odpowiedzialnych, zwłaszcza u homozygot, za duże zwiększenie stężenia Hcy we krwi oraz wynikające z tego zmiany chorobowe [3, 13, 14]. Wydaje się jednak, że ryzyko wystąpienia tych zmian nie dotyczy heterozygotycznych postaci mutacji genu *CBS* lub *MTHFR*, jeżeli nie towarzyszy im obecność dodatkowych, niekorzystnych czynników, takich jak: nosicielstwo mutacji typu Leiden genu czynnika V czy obniżenie stężenia FA lub witamin z grupy B [13].

Gen kodujący ludzką CBS znajduje się na chromosomie 21q22.3, a około 50% przypadków defektu tego genu jest mutacją punktową nt 833 T→C. Najczęstsza jest postać heterozygotyczna, podczas której stwierdza się obecność umiarkowanej hiperhomocysteinemii. Znacznie rzadziej (w około 1 na 100 000 porodów) występuje homozygotyczna postać niedoboru CBS, która jest przyczyną ciężkiej hiperhomocysteinemii. Rozwijają się

wówczas choroba, w obrazie której występują objawy opóźnionego rozwoju umysłowego (pojawiające się już od 3. r. życia), zaburzenia psychiczne (u 50% nosicieli), padaczka (u 20%), bardzo wczesne powikłania naczyniowe (u 12–27%), a także zaburzenia ostrości wzroku, przemieszczenia soczewek, drżenie tętnic, jaskra, zaburzenia w budowie szkieletu kostnego i osteoporoza [3, 13].

Gen *MTHFR* znajduje się w regionie chromosomu 1p36.3 [14]. W przypadku wrodzonego niedoboru *MTHFR* rozwija się choroba, której dominującymi objawami są zaburzenia neurologiczne oraz choroby naczyń, w tym zakrzepica żył głębokich. Wariant *MTHFR*, charakteryzujący się zmniejszoną aktywnością w temperaturze 37°C oraz termolabilnością w temperaturze 46°C, jest to najczęściej stwierdzany defekt w przypadku chorób sercowo-naczyniowych [13]. Van der Put et al. natomiast badając obecność punktowej mutacji genu *MTHFR* (677 C → T) u pacjentów z rozszczepem kręgosłupa, stwierdzili, że należy ją traktować jako genetyczny czynnik ryzyka rozwoju tej wady [14]. W mutacji tej zwiększa się również ryzyko: raka okrężnicy, zespołu Downa, rozszczepu podniebienia, ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych oraz zaburzeń w okresie ciąży (stan rzucawkowy, wczesne poronienia). W mutacji 1298 A → C zwiększa się ryzyko: rozszczepu kręgosłupa oraz ostrej białaczki limfoblastycznej [15].

Istotnie zwiększone stężenie Hcy we krwi obserwuje się u chorych na przewlekłą niewydolność nerek (p.n.n.) – w początkowym jej okresie, u dializowanych oraz u chorych z czynnym przeszczepem nerki. Jak donosi Moustapha et al., aż u 90,8% hemodializowanych i u 67,4% dializowanych otrzewnowo stwierdzono zwiększone stężenie Hcy [11]. Mechanizmy powodujące zwiększenie homocysteiny w p.n.n. nie są do końca wyjaśnione. Hcy jest w niewielkiej ilości usuwana z moczem i nie wydaje się, aby przyczyna tkwiła w zmniejszonym jej wydalaniu. Sądzi się więc, że wynika to z upośledzonego katabolizmu nerkowego Hcy oraz wynikających z mocznicy, pozanerkowych zaburzeń jej metabolizmu. Inne przyczyny, które bierze się pod uwagę to: nadmierna utrata FA oraz witamin B₆ i B₁₂ podczas dializ, współistniejące niedożywienie i przewlekłe stany zapalne oraz towarzyszące choroby wątroby. Sugeruje się również niekorzystny wpływ na stężenie Hcy stosowanych w p.n.n. leków, takich jak np. cyklosporyna, aczkolwiek opinie na ten temat są podzielone [4]. Poddawanie aktywnej terapii rekombinowaną erytropoetyną może zmniejszać zarówno stężenie FA, jak i witaminy B₁₂, przyczyniając się do zwiększenia stężenia Hcy [16]. Na

podstawie przeprowadzonych badań, w których uczestniczyli chorzy na p.n.n., dializowani lub po przeszczepieniu nerki, u osób ze zwiększonym stężeniem Hcy wykazano kilkakrotne zwiększenie ryzyka incydentów wieńcowych, mózgowych lub miażdżycy tętnic obwodowych [4, 15]. Ryzyko hiperhomocysteinemii u tych chorych opisuje się jako istotnie większe niż u osób zdrowych, a Bostom et al. twierdzą, że nawet 33-krotnie [4]. Zależności te dotyczą również dzieci, u których dość wcześnie w p.n.n. występuje hiperhomocysteinemia [17, 18].

Opisano również inne stany chorobowe prowadzące do zwiększenia stężenia Hcy. Uszkodzenie wątroby, niezależnie od czynnika sprawczego, może powodować zwiększenie stężenia Hcy, co wynika ze zmniejszenia stężenia zarówno enzymów, jak i kofaktorów biorących udział w przemianie Hcy. Niedoczynność tarczycy także powoduje zmniejszenie stężenia enzymów zależnych od wątroby, biorących udział w przemianach Hcy [19]. Catargi et al. uważają, że występująca w niedoczynności tarczycy hiperhomocysteinemia oraz nieprawidłowe stężenia lipidów mogą prowadzić do dynamicznie powstających zmian miażdżycowych [20]. Jest wiele leków, które mogą zwiększać stężenie Hcy w osoczu. Należą do nich:

- leki zmniejszające stężenie FA – metotreksat, trimetoprim, sulfonamidy, cholestyramina, leki przeciwgruźlicze, doustne środki antykoncepcyjne, leki przeciwpadaczkowe (np. fenytoina, karbamazepina);

- leki zmniejszające stężenie witaminy B₁₂ – metformina, kolchicina oraz grupa leków w stosunku do których opinie nie są zgodne: inhibitory receptorów H₂, inhibitory pompy protonowej, tlenek azotu;

- leki zmniejszające stężenie witaminy B₆ – cyklosporyna, hydralazyna, teofilina, izoniazyd, doustne środki antykoncepcyjne [3].

Wymienia się ponadto także tiazidy, penicylaminę, acetylocysteinę oraz fibraty [3].

Patomechanizm zmian wynikających z wpływu homocysteiny

Hcy w patogenezie zmian zakrzepowych oraz miażdżycowych odgrywa istotną rolę. Wydaje się, że rozwój zmian miażdżycowych jest wynikiem wielokierunkowego jej działania. Wpływa ona niekorzystnie na metabolizm komórek śródbłonka. W osoczu ulega autooksydacji, podczas której powstają reaktywne rodniki tlenowe i nadtlenek wodoru. Uszkadzają one bezpośrednio komórki śród-

blonka oraz utleniają lipoproteiny LDL [21]. Hcy zmniejsza również wewnątrzkomórkową aktywność peroksydazy glutationu (przy stężeniu 50 $\mu\text{mol/l}$ – o ponad połowę) i dysmutazy ponadtlenkowej, powodując nadmierne gromadzenie się produktów degradacji nadtlenków lipidowych oraz osłabienie obrony antyoksydacyjnej [13, 21, 22]. Zaburzenie zależnych od tlenu azotu reakcji biologicznych, a tym samym sprzyjanie występowaniu zmian o charakterze zapalnym, jest też wynikiem silnych właściwości akceptorowych Hcy wobec grup NO^+ (pochodzących ze związków zawierających ugrupowania S-nitrozotiol-NO). Opisano również wyniki hodowli komórek śródbłonka *in vitro*, które potwierdzają zależne od stężenia Hcy zaburzenie wzrostu komórek endotelium [13, 21, 22]. Za sprawą Hcy dochodzi także do nasilenia degradacji elastyny w błonie wewnętrznej, co przyspiesza procesy włóknienia i kalcyfikacji [22].

Wpływ Hcy na układ krzepnięcia jest złożony. Homocysteina ma właściwości prozakrzepowe, obserwowano bowiem zależne od jej stężenia: zwiększenie ekspresji czynnika tkankowego oraz zmniejszenie dostępności trombomoduliny na komórkach śródbłonka, a także upośledzenie aktywacji białka C, upośledzenie wiązania tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) z komórkami endotelium, aktywację V czynnika krzepnięcia, nasilenie generacji trombiny oraz zmniejszenie aktywności antytrombiny [13, 23].

Istotną rolę w rozwoju zmian miażdżycowych i zakrzepowych odgrywają indukowane przez Hcy zaburzenia czynności płytek krwi. W wyniku zwiększenia syntezy tromboksanu A_2 oraz zaburzenia wytwarzania substancji antyagregacyjnych, takich jak EDRF i PGI_2 następuje nasilona agregacja i aktywacja krwinek płytkowych. Potwierdzono to w badaniach, w których zwiększenie stężenia Hcy w medium komórkowym powodowało nasiloną adhezję płytek do komórek śródbłonka [13].

Nie bez znaczenia w rozwoju miażdżycy są także inne zmiany, które wywołano w warunkach doświadczalnych przez zwiększenie stężenia Hcy w hodowli komórkowej. Były to: nasilona proliferacja komórek mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych oraz zwiększenie syntezy i magazynowania kolagenu przez miocyty [13].

Znaczenie kliniczne

Opisany wpływ Hcy na czynność śródbłonka, układ krzepnięcia czy płytki krwi znajduje wyraz w obrazie klinicznym. Wielu autorów udowodniło związek między hiperhomocysteinemią a rozwojem zmian miażdżycowych [1–3, 15, 24, 25]. Wyniki kolejnych prac pozwoliły na uznanie hiperho-

mocysteinemii za niezależny czynnik powstawania zmian miażdżycowych, a tym samym ryzyka zawału serca oraz udaru niedokrwiennego mózgu [1–3, 15]. Stampfer et al. podają, że przy stężeniu Hcy powyżej 15,8 $\mu\text{mol/l}$ ryzyko zawału, niezależnie od innych czynników, zwiększa się trzykrotnie [26]. W przeprowadzonych dwóch dużych metaanalizach dotyczących wpływu stężeń Hcy na chorobę niedokrwienną serca wykazano, że zmniejszenie stężenia Hcy o 25% (3 $\mu\text{mol/l}$) powoduje w badanej populacji zmniejszenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca o 11–16%, ryzyka zawału o 19–22% oraz ryzyka choroby zakrzepowej żył głębokich o 25% [2, 25]. W innym badaniu również stwierdzono spowolnienie progresji zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych i obwodowych w wyniku terapii obniżającej stężenie Hcy [27].

Jak już wspomniano istnieje zdecydowany związek między stężeniem Hcy a p.n.n. U większości dializowanych (> 85%) stwierdza się hiperhomocysteinemię, choroba niedokrwienna serca zaś jest główną przyczyną śmierci tych chorych [3, 4, 28].

W licznych pracach klinicznych badano związek hiperhomocysteinemii z występowaniem zakrzepicy żyłnej i jej nawrotami. Otrzymane wyniki wykazały, że zwiększone stężenie Hcy w surowicy jest niezależnym czynnikiem ryzyka żyłnej choroby zakrzepowej w ogólnej populacji oraz zwiększonej częstotliwości występowania zatorowości płucnej [1, 3, 15, 29].

Zwiększa się liczba badań dotyczących współwystępowania hiperhomocysteinemii i zaburzeń psychicznych. Opisano zależność między stężeniem FA, witaminy B_{12} i Hcy a występowaniem depresji [30, 31]. Wykazano również, że odpowiedź na leczenie antydepresyjne jest kilkukrotnie skuteczniejsza w wyniku zastosowania FA [31]. Podobnie w przypadkach choroby Alzheimera czy demencji pochodzenia naczyniowego, stwierdzono duże stężenie Hcy i/lub małe stężenie FA i witaminy B_{12} [32–34]. Na podstawie badania przeprowadzonego na dużej liczbie osób (powyżej tysiąca) okazało się, że uprzednie zwiększenie stężenia Hcy u chorych z demencją był związane z dwukrotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju choroby Alzheimera. Ostatecznie uznano zwiększone stężenie Hcy za niezależny czynnik ryzyka rozwoju demencji i choroby Alzheimera [33, 34]. Opisano także związaną z hiperhomocysteinemią zwiększoną częstość występowania zaniku płata skroniowego mózgu [3]. Prins et al. przeprowadzili badanie osób niecierpiących na demencję, w którym oceniono, że zwiększenie stężenia Hcy u poszczególnych badanych wiązało się z ich gorszymi wynikami testów psychomotorycznych, zdolności zapamiętywania

i ogólnych funkcji umysłowych. Zmiany te obserwowano już przy stężeniu Hcy > 14 $\mu\text{mol/l}$ [35]. Kolejnym przedmiotem badań był związek między Hcy a schizofrenią. Jak wynika z kilku niewielkich badań oraz raportów, w przypadku homozygotycznej postaci mutacji genu *MTHFR* (677 C→T) z towarzyszącą hiperhomocysteinemią ryzyko wystąpienia schizofrenii jest większe. Według niektórych autorów, mutację tę uznaje się za czynnik ryzyka wystąpienia schizofrenii [36]. Levine et al. opublikowali wyniki swoich badań, w których podają, że zwiększone stężenie Hcy u młodych mężczyzn cierpiących na schizofrenię wiązało się z jej zaostrzeniem [36]. Pojawiły się również prace, w których nie znaleziono zależności między stężeniem Hcy a ryzykiem schizofrenii.

Wpływ Hcy na rozwój chorób psychicznych jest prawdopodobnie wynikiem jej bezpośredniego działania neurotoksycznego oraz działania pośredniego, tj.: przez indukowanie zmian naczyniowych [35]. Jest możliwe, że stres, jaki występuje podczas ostrych psychoz, osłabiając barierę ochronną mózgu, wzmacnia neurotoksyczne działanie Hcy [36].

Kolejnym zagadnieniem, któremu poświęcono dużą liczbę badań, stał się wpływ zwiększonego stężenia Hcy na przebieg ciąży oraz występowanie wad wrodzonych u noworodków, a także na ich późniejszy rozwój. Kobiety ciężarne mają najczęściej zmniejszone stężenie Hcy i rzadko bywa ono większe niż 10 $\mu\text{mol/l}$. Niemniej jednak, zwiększenie stężenia Hcy jest związane z większym ryzykiem takich powikłań, jak: rzucawka, zaburzenia krążenia łożyskowego, wczesne poronienia, przedwczesne porody czy mała masa urodzeniowa płodu [5, 37, 38]. W badaniach, w których oznaczano stężenie Hcy u kobiet przed poczęciem, a następnie podczas ciąży, wykazano, że zwiększające się stężenie Hcy wiązało się ze zwiększonym ryzykiem spontanicznych poronień i porodów przedwczesnych [3, 39]. Hiperhomocysteinemia u matki, poza komplikacjami podczas ciąży, jest związana również z chorobami wrodzonymi noworodków, takimi jak: wady układu nerwowego, rozszczep wargi i podniebienia, wady kostnego aparatu ruchowego, czy też zespół Downa [3, 14, 40, 41]. Dlatego tak ważne jest, aby już

w okresie poprzedzającym ciążę stosować FA i witaminy z grupy B. Jest to szczególnie istotne w pierwszym trymestrze, kiedy rozwija się układ nerwowy płodu. Niezależnie od stężenia Hcy u matki, wśród dzieci z wrodzonym niedoborem enzymów szlaku metabolicznego Hcy pojawiają się liczne wady wrodzone oraz zaburzenia rozwoju (upośledzenie umysłowe, zaburzenia psychiczne, padaczka, przemieszczenie soczewek, zaburzenia budowy szkieletu kostnego oraz wczesne powikłania naczyniowe) [13, 14]. W niektórych krajach wprowadzono rutynowe oznaczanie stężenia Hcy u noworodków. Pozwala to wykryć, poza znacznie rzadziej występującym wrodzonym niedoborem enzymów szlaku metabolicznego Hcy, zdecydowanie częstszy niedobór witaminy B₁₂ [1, 3, 42]. Jest to bardzo istotne, ponieważ niedobór tej witaminy u noworodków jest trudny do rozpoznania, a objawy neurologiczne pojawiają się wcześniej niż niedokrwistość makrocytarna. Wczesne wykrycie hipowitaminozy B₁₂ u dzieci ma zarówno duże znaczenie kliniczne, jak i rokownicze (zapobiega nieodwracalnemu uszkodzeniu układu nerwowego) [42, 43].

Leczenie hiperhomocysteinemii opiera się na suplementacji FA i witamin B₆ i B₁₂. Na stężenie Hcy wpływa wiele czynników: genetyczne, fizjologiczne, niektóre jednostki chorobowe oraz farmakoterapia czy też styl życia. Z uwagi na swoje wielokierunkowe działanie Hcy wpływa na wiele procesów w organizmie, co czyni ją istotnym przedmiotem badań. Znaczenie problemu hiperhomocysteinemii zwiększa to, że w dobie dużej umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych jest ona niezależnym czynnikiem ich występowania. Pojawiające się informacje o niekorzystnym wpływie hiperhomocysteinemii na niektóre choroby psychiczne (depresja, schizofrenia) skłaniają do kontynuowania dalszych obserwacji. W świetle rosnącego problemu chorób psychicznych wśród młodzieży, wyniki powyższych badań mogą mieć duże znaczenie terapeutyczne i profilaktyczne. Zakres prac nad działaniem Hcy stale się poszerza. Mechanizmy jej oddziaływania nie są do końca wyjaśnione, a opinie dotyczące tego zagadnienia nie zawsze są zgodne.

Piśmiennictwo

- [1] Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M, DACH – LIGA Homocysteine e.V: DACH – LIGA homocystein (German, Austrian, and Swiss homocysteine society) consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid, and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003, 41, 1392–1403.
- [2] Clark R, Collins R, Lewington S, Donald A: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002, 288, 2015–2022.
- [3] Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clark R, McPartlin J, Johnson C, Engbaek F, Schneede J, McPartlin C, Scott IM: Facts and Recommendations about Total Homocysteine Determinations: An Expert Opinion. *Clin Chem* 2004, 50, 3–32.

- [4] **Bostom AG, Culleton BF:** Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10, 891–900.
- [5] **Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Kelly EJ, Garner PR:** Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 180, 660–664.
- [6] **de Bree A, Verschuren WM, Blom HJ, Kromhout D:** Lifestyle factors and plasma homocysteine concentrations in a general population sample. *Am J Epidemiol* 2001, 154, 150–154.
- [7] **Refsum H, Yjanik CS, Gadkari M, Schneede J, Vollset SE, Orning L, Guttormsen AB, Joglekar A, Sayyad MG, Ulwik A, Ueland PM:** Hyperhomocysteinemia and elevated methylmalonic acid indicate a high prevalence of cobalamin deficiency in Asian Indians. *Am J Clin Nutr* 2001, 74, 233–241.
- [8] **Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IM:** Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993, 270, 2693–2698.
- [9] **Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, Becker PJ, Delport R, Potgieter HC:** Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J Nutr* 1994, 124, 1927–1933.
- [10] **Kazimierska E, Częstochowska E:** Stężenie homocysteiny, witaminy B₁₂ i kwasu foliowego w surowicy u chorych z alkoholową chorobą wątroby. *Pol Merk Lek* 2003, 15, 140–143.
- [11] **Moustapha A, Gupta A, Robinson K, Arheart K, Jacobson DW, Schreiber MJ, Dennis VW:** Prevalence and determinants of hyperhomocysteinemia in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1999, 55, 1470–1475.
- [12] **Kutluana U, Simsek I, Akarsu M, Kupelioglu A, Karasu S, Altekin E:** Is there a possible relation between atrophic gastritis and premature atherosclerosis? *Helicobacter* 2005, 10, 623–629.
- [13] **Lewandowski K:** Hyperhomocysteinemia jako czynnik ryzyka rozwoju zmian naczyniowych. *Acta Haematol Pol* 1998, 29, 157–169.
- [14] **van der Put NM, Steegers-Theunissen RP, Frosst P, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Huevel LP, Mariman EC, den Heijer M, Rozen R, Bloom HJ:** Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995, 346, 1070–1071.
- [15] **Lucock M:** Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention? *BMJ* 2004, 328, 211–214.
- [16] **Korzets A, Ori Y, Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Zevin D, Malachi T, Gafter U:** Erythropoetin, folic acid deficiency and hyperhomocysteinemia: is there a possible relationship in chronically hemodialyzed patients? *Clin Nephrol* 2000, 53, 48–54.
- [17] **Lilien M, Duran M, Van Hoeck K, Poll-The BT, Schroder C:** Hyperhomocysteinemia in children with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14, 366–368.
- [18] **Litwin M, Abuaba M, Wawer ZT, Grenda R, Pietraszek E:** Folate, vitamin B₁₂, and sulfur amino acid levels in patients with renal failure. *Pediatr Nephrol* 2001, 16, 127–132.
- [19] **Orzechowska-Pawilojć A, Lewczuk A, Sworczak K:** Wpływ hormonów tarczycy na poziom homocysteiny w aspekcie ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych. *Endokrynol Pol* 2005, 56, 194–202.
- [20] **Catargi B, Parrot-Roulaud F, Cochet C, Ducassou D, Roger P, Tabarin A:** Homocysteine, hypothyroidism, and effect of thyroid hormone replacement. *Thyroid* 1999, 9, 1163–1166.
- [21] **Szymczak E., Gajewska J., Laskowska-Klita T:** Wybrane niezależne czynniki ryzyka miażdżycy u dzieci jako podstawa wczesnego wykrywania zagrożenia chorobą niedokrwienną serca. *Pol Merkuriusz Lek* 2001, 61, 56–59.
- [22] **Nappo F, De Rosa N, Marfella R, De Lucia D, Ingrosso D, Perna AF, Farzati B, Giugliano D:** Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins. *JAMA* 1999, 281, 2113–2118.
- [23] **Hajjar KA, Mauri L, Jacovina AT, Zhong F, Mirza UA, Padovan JC, Chait BT:** Tissue plasminogen activator binding to the annexin II tail domain. Direct modulation by homocysteine. *J Biol Chem* 1998, 273, 9987–9993.
- [24] **Lentz SR:** Mechanism of homocysteine-induced atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2005, 3, 1646–1654.
- [25] **Wald DS, Law M, Morris JK:** Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002, 325, 1202–1206.
- [26] **Stampfer MJ, Willett WC:** Homocysteine and marginal vitamin deficiency. The importance of adequate vitamin intake. *JAMA* 1993, 270, 2726–2727.
- [27] **Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW, van den Berg M, de Jong SC, Mackaay AJ, van Campen CM, Visser FC, Jacobs CA, Bulterjis EJ, Rauwerda JA:** Effects of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B₆ on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000, 355, 517–522.
- [28] **Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobsen DW, Robinson K, Dennis VW:** Prospective study of hyperhomocysteinemia as a adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998, 97, 138–141.
- [29] **den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR:** Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996, 334, 752–762.
- [30] **Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH:** Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000, 69, 228–232.
- [31] **Fava M, Borus JS, Alpert JE, Nierenberg MD, Rosenbaum JF, Bottiglieri T:** Folate, vitamin B₁₂ and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1997, 154, 426–428.
- [32] **Refsum H, Smith AD:** Low vitamin B₁₂ status in confirmed Alzheimer's disease as revealed by serum holotranscobalamin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, 74, 959–961.

- [33] **Hogervorst E, Ribeiro HM, Molyneux A, Budge M, Smith D:** Plasma homocysteine levels, cerebrovascular risk factor, and cerebral white matter changes in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002, 59, 787–793.
- [34] **Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D’Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA:** Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer’s disease. *N Eng J Med* 2002, 346, 476–483.
- [35] **Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Jolles J, Clark R, Breteler MM:** Homocysteine and cognitive function in the elderly: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2002, 59, 1375–1380.
- [36] **Levine J, Stahl Z, Sela BA, Gavendo S, Ruderman V, Belmaker RH:** Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002, 159, 1790–1792.
- [37] **Hogg BB, Tamura T, Johnston KE, Dubard MB, Goldenberg RL:** Second trimester plasma homocysteine levels and pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 183, 805–809.
- [38] **Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF:** Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185, 781–785.
- [39] **Ronnerberg AG, Goldman MB, Chen D, Aitken IW, Willett WC, Selhub J, Xu X:** Preconception folate and vitamin B (6) status and clinical spontaneous abortion in Chinese women. *Obstet Gynecol* 2002, 100, 107–113.
- [40] **Wong WY, Eskes TK, Kuijpers-Jagtman AM, Spauwen PH, Steegers EA, Thomas CM, Hamel BC, Blom HJ, Steegers-Theunissen RP:** Nonsyndromic orofacial clefts: association with maternal hyperhomocysteinemia. *Teratology* 1999, 60, 253–257.
- [41] **van der Put NM, van Straaten HW, Trijbels FJ, Blom HJ:** Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview. *Exp Biol Med* 2001, 226, 243–270.
- [42] **Rosenblatt DS, Whitehead VM:** Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children. *Semin Hematol* 1999, 36, 19–34.
- [43] **Monsen BA, Ueland PM:** Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence. *Am J Clin Nutr* 2003, 78, 7–21.

Adres do korespondencji:

Lubińska Monika
Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Zaburzeń Hemostazy
Instytutu Chorób Wewnętrznych AM
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
tel.: +48 058 349 28 40
e-mail: m.lubinska@wp.pl

Conflict of interest: None declared

Praca wpłynęła do Redakcji: 24.01.2006 r.

Po recenzji: 4.07.2006 r.

Zaakceptowano do druku: 21.09.2006 r.

Received: 24.01.2006

Revised: 4.07.2006

Accepted: 21.09.2006