

Received: 2013.02.06
Accepted: 2014.02.24
Published: 2014.05.14

Hiperhomocysteinemia u chorych na schorzenia układu krążenia

Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease

Aleksandra Baszczuk, Zygmunt Kopczyński

Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Homocysteina (Hcy) jest endogennym, niebiałkowym aminokwasem siarkowym powstającym na szlaku przemian metioniny i cysteiny, aktywnie uczestniczącym w licznych reakcjach biochemicznych.

Całkowite stężenie homocysteiny w osoczu krwi zdrowego człowieka jest niskie i zawiera się w granicach 5,0-15,0 $\mu\text{mol/l}$, gdy badanie wykonuje się metodą HPLC lub 5,0-12,0 $\mu\text{mol/l}$, przy zastosowaniu metod immunoenzymatycznych. Wyższe stężenie tego aminokwasu we krwi określa się mianem hiperhomocysteinemii. Hiperhomocysteinemia wykazuje znamienne korelację z częstością występowania chorób sercowo-naczyniowych i ich powikłań: zawałów serca i udarów mózgu. Uważa się, że hiperhomocysteinemia uszkadza komórki śródbłonna, zmniejsza elastyczność naczyń, niekorzystnie wpływa na ich funkcję rozkurczową oraz zaburza procesy hemostazy. Hiperhomocysteinemia poza tym potęguje niekorzystne działanie takich czynników ryzyka, jak: nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, lipidowej i lipoproteinowej oraz wzmacnia rozwój stanu zapalnego.

Stężenie homocysteiny we krwi można skutecznie obniżyć przez suplementację kwasem foliowym i witaminami B12 i B6. Przeprowadzone w ostatniej dekadzie badania interwencyjne nie potwierdziły korzyści klinicznych wynikających ze stosowania terapii witaminami obniżających stężenie homocysteiny we krwi u chorych na schorzenia sercowo-naczyniowe. Badania genetyczne także nie dały jednoznacznych dowodów, że występowanie w obrębie genu dla MTHFR polimorfizmu 677C>T, który jest jedną z najczęstszych przyczyn hiperhomocysteinemii, wiąże się także z rozwojem chorób sercowo-naczyniowych.

Wyniki te skłoniły badaczy do dyskusji nad rolą hiperhomocysteinemii w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, zasadnością jej leczenia i dalszymi perspektywami badań tego zagadnienia.

Słowa kluczowe:

homocysteina • hiperhomocysteinemia • choroby sercowo-naczyniowe

Summary

Homocysteine (Hcy) is an endogenous, non-structural protein, a sulfur-containing amino acid emerging on the pathway of methionine and cysteine, actively involved in numerous biochemical reactions.

Total concentration of homocysteine in plasma of healthy humans is low and its level is between 5.0 and 15.0 $\mu\text{mol/l}$, assessed with the use of HPLC, or 5.0-12.0 $\mu\text{mol/l}$, using immunoassay methods. Higher concentration of this amino acid in blood is called hyperhomocysteinemia. Hyperhomocysteinemia is significantly correlated with cardiovascular disease

	and its complications: heart attacks and strokes. It is believed that hyperhomocysteinemia damages endothelial cells, reduces the flexibility of vessels, and adversely affects the process of hemostasis. In addition, hyperhomocysteinemia enhances the adverse effects of risk factors such as hypertension, smoking, and impaired glucose, lipid and lipoprotein metabolism, as well as promoting the development of inflammation. The concentration of homocysteine can be effectively lowered by supplementation with folic acid and vitamins B₁₂ and B₆. However, intervention studies conducted in the past decade did not confirm the clinical benefit of vitamin therapy lowering the level of homocysteine in blood of patients with cardiovascular disease. Moreover, there is not clear evidence from genetic studies that the presence of the gene for MTHFR polymorphism 677C>T, which is one of the most common causes of hyperhomocysteinemia, is also associated with the development of cardiovascular disease. These results led the researchers to discuss the role of homocysteine in the development and treatment of cardiovascular disease as well as the need for further research on this issue.
Keywords:	homocysteine • hyperhomocysteinemia • cardiovascular disease
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1102340
Word count:	3586
Tables:	–
Figures:	1
References:	105

Adres autorki: dr Aleksandra Baszczuk, Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań; e-mail: aleksandra.baszczuk@skpp.edu.pl

WSTĘP

Homocysteina (Hcy, kwas 2-amino-4-merkaptomasłowy) jako związek chemiczny została odkryta przez Vincenta du Vigneauda w latach trzydziestych ubiegłego stulecia. Związek ten jest endogennym aminokwasem siarkowym powstającym na szlaku przemian metioniny i cysteiny (ryc. 1). Homocysteina aktywnie uczestniczy w licznych reakcjach biochemicznych, głównie w reakcjach typu red-ox oraz w reakcjach wymiany tiol-disiarczek. W kodzie genetycznym brak jest kodonu dla homocysteiny, dlatego aminokwas ten nie występuje w białkach [103].

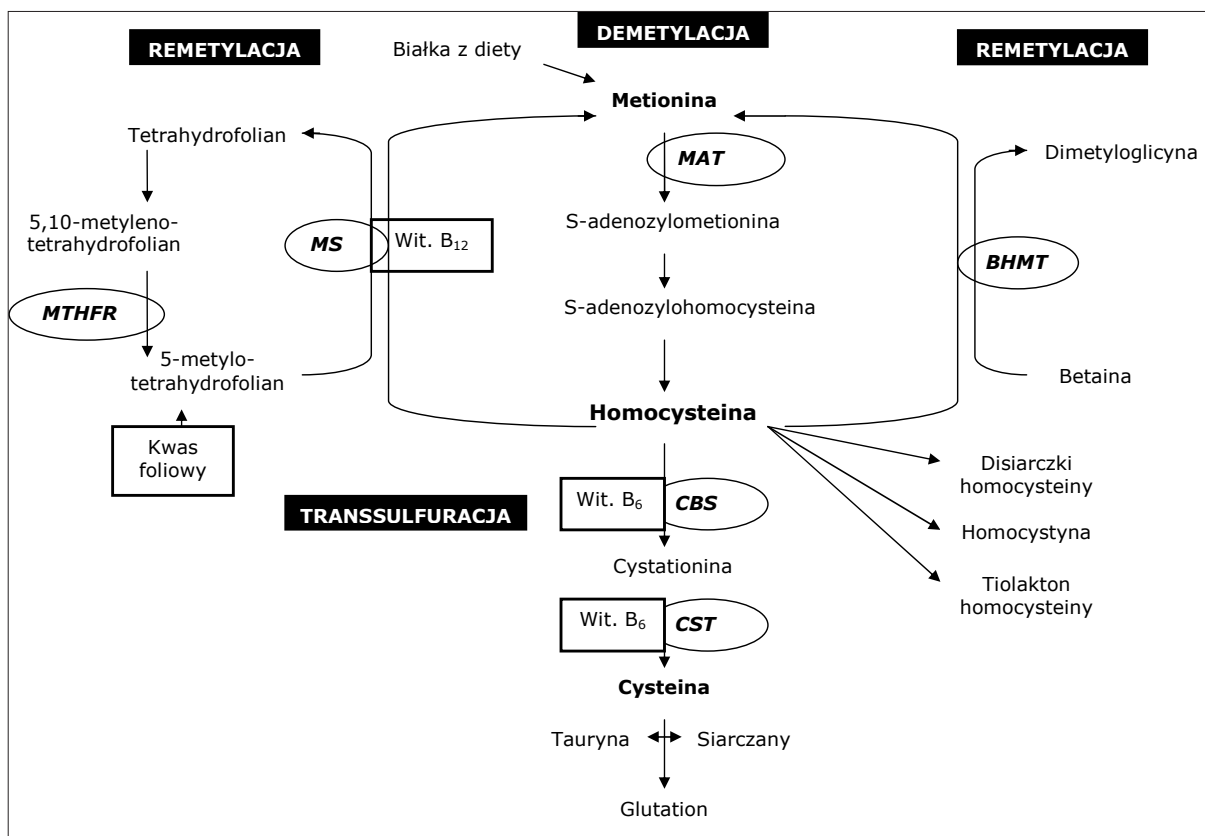
W organizmie człowieka powstaje około 15–20 milimoli homocysteiny dziennie. Aminokwas ten powstaje we wnętrzu komórek, gdzie dominuje jego zredukowana postać. Jeśli pula wytwarzanej homocysteiny jest większa niż pula metabolizowana, następuje jej wydzielanie do przestrzeni pozakomórkowej, w tym do osocza. W osoczu homocysteina ulega utlenieniu. Ponieważ związki disiarczkowe homocysteiny są bardziej trwałe niż tiole, homocysteina w osoczu występuje głównie w postaci disiarczków związanych z białkami. Inne pochodne homocysteiny to wolne disiarczki niesymetryczne i homocystyna, a pozostała część homocysteiny ulega cyklizacji do tiolaktonu lub pozostaje w postaci

zredukowanej [92]. Nadmiar homocysteiny jest usuwany z organizmu przez nerki. W nerkach aminokwas ten jest resorbowany przez cewki nerkowe i tam metabolizowany, najprawdopodobniej w wyniku transsulfuracji. Około 1% homocysteiny jest wydalany z moczem [103].

Całkowite stężenie homocysteiny w osoczu krwi zdrowego człowieka jest niskie i zawiera się w granicach 5,0–15,0 μmol/l, gdy badanie wykonuje się metodą HPLC lub 5,0–12,0 μmol/l, przy zastosowaniu metod immunoenzymatycznych. Wyższe stężenie tego aminokwasu we krwi określa się mianem hiperhomocysteinemii. Ze względu na stężenie homocysteiny we krwi wyróżnia się postać łagodną hiperhomocysteinemii (powyżej górnej granicy wartości referencyjnych do 30,0 μmol/l), pośrednią (30,0–100,0 μmol/l) i ciężką (powyżej 100 μmol/l) [54,99,103].

PRZYCZYNY HIPERHOMOCYSTEINEMII

Wśród przyczyn hiperhomocysteinemii wymienia się genetycznie uwarunkowane zaburzenia metabolizmu homocysteiny, nadmiar białka zawierającego metioninę w diecie, niedobory witamin niezbędnych w procesach przemian tego aminokwasu, czynniki demograficzne oraz wpływ niektórych chorób i leków [77].



Ryc. 1. Schemat przemian metabolicznych homocysteiny. [] – enzymy katalizujące przemiany biochemiczne homocysteiny: **MAT** – adenozylotransferaza metioninowa, **BHMT** – metylotransferaza betaina: homocysteina, **MS** – syntaza metioninowa (transmetylaza homocysteiny), **MTHFR** – reduktaza 5,10-metylenotetrahydrofolanowa, **CBS** – β -syntaza cystationinowa, **CST** – γ -cystationaza

Powodem hiperhomocysteinemii mogą być mutacje i polimorfizmy genów kodujących białka enzymów biorących udział w procesach biochemicznych przemian homocysteiny (ryc. 1). Przyczyną homocystynurii są mutacje genu kodującego białko β -syntazy cystationiny (CBS), znajdującego się w *locus* 21q22.3. Najczęściej stwierdzane mutacje w tym obszarze to tranzycje, takie jak G919A, powodująca zamianę glicyny na serynę lub C833T, gdzie izoleucyna ulega zamianie na treoninę. Homocystynuria jest dziedziczona autosomalnie, recesywnie. Pacjenci z homozygotyczną postacią tej choroby, umierają zwykle przed 30. rokiem życia. Przyczyną ich zgonów są powikłania sercowo-naczyniowe rozwijające się na tle przedwcześnie rozwiniętej miażdżycy. W około 60% przypadków tej choroby zmianom miażdżycowym i zakrzepicy towarzyszy upośledzenie umysłowe. Stężenie homocysteiny we krwi tych chorych przekracza zwykle 30-60 razy wartości występujące u osób zdrowych. Częstość występowania homocystynurii szacuje się na 1 na około 75 000 do 200 000 urodzeń [91].

Znacznie częściej są spotykane mutacje powodujące rozwój hiperhomocysteinemii pośredniej, które dotyczą genu dla reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolanowej (MTHFR). Mutacje punktowe w obszarze tego genu powodują znaczne obniżenie lub całkowity brak aktywności MTHFR, która ma podstawowe znaczenie w pro-

cesie remetylacji homocysteiny. Dokładnie opisano mutację C677T, polegającą na tranzycji cytozyny na tyminę w 677. pozycji nukleotydowej, co skutkuje pojawieniem się w sekwencji aminokwasów białka MTHFR waliny zamiast alaniny. Tego rodzaju zamiana aminokwasów powoduje termolabilność oraz zmniejszenie powinowactwa nieprawidłowej cząsteczki MTHFR do folianów. Do genotypowego ujawnienia się hiperhomocysteinemii u nosicieli allele C677T jest także wymagany niedobór kwasu foliowego, który potęguje działanie mutacji. Homozygoty z allele C677T są szczególnie narażone na znaczny wzrost stężenia homocysteiny we krwi, na rozwój choroby wieńcowej i wystąpienie zawału serca [30].

Niedobory witamin, które są kofaktorami enzymów lub akceptorami grup metylenowych w procesach przemian metabolicznych homocysteiny (ryc. 1) są częstym powodem fenotypowego ujawnienia się hiperhomocysteinemii. Stwierdzono hiperboliczną ujemną korelację między stężeniem homocysteiny a stężeniem kwasu foliowego oraz nieco słabszą w przypadku witamin B_{12} i B_6 . Aż u 95% osób z niedoborami kwasu foliowego i witaminy B_{12} występuje hiperhomocysteinemia. Natomiast w przypadku deficytu witaminy B_6 zaburzenie metabolizmu homocysteiny ujawnia się po obciążeniu organizmu metioniną [20].

Badania epidemiologiczne wykazały, że łagodna hiperhomocysteinemia występuje u 5-10% w populacji ogólnej [103]. Jak wynika z badań NATPOL, w Polsce, hiperhomocysteinemia występuje u 17% dorosłej części społeczeństwa [105]. Stężenie homocysteiny wzrasta z wiekiem i jest wyższe u mężczyzn niż u kobiet, przy czym u kobiet wzrasta po menopauzie [35,103,105].

Wśród czynników sprzyjających występowaniu hiperhomocysteinemii wymienia się także małą aktywność fizyczną, nadmierne spożycie alkoholu i kawy oraz palenie tytoniu [21,72]. Zarówno nadużywanie alkoholu, jak i spożywanie dużych ilości kawy zaburzają prawidłowe wchłanianie kwasu foliowego. Alkohol dodatkowo zmniejsza aktywność syntazy metioninowej, blokując proces remetylacji homocysteiny. W dymie papierosowym jest zawartych wiele substancji toksycznych, z których tlenek węgla i disiarczki węgla inaktywują witaminę B₆ w wątrobie, zmniejszając katabolizm homocysteiny. Palenie tytoniu powoduje także wzrost frakcji zredukowanej homocysteiny, która jest odpowiedzialna za aterogenne oddziaływanie na naczynia krwionośne [103].

Stężenie homocysteiny istotnie wzrasta w przebiegu chorób, takich jak: niektóre nefropatie i niewydolność nerek, choroby nowotworowe, leukemia, łuszczyca, choroby autoimmunologiczne, cukrzyca i niedoczynność tarczycy [65,73,103]. Mechanizm wzrostu stężenia homocysteiny u chorych na te schorzenia nie zawsze jest znany. Przyjmuje się, że hiperhomocysteinemię w tych zespołach chorobowych mogą powodować niedobory witamin lub zaburzenia aktywności enzymów biorących udział w przemianach biochemicznych homocysteiny. W przewlekłej niewydolności nerek metabolizm i wydalanie homocysteiny jest w znacznym stopniu upośledzone, co powoduje nawet kilkukrotny wzrost stężenia tego aminokwasu. Hiperhomocysteinemia występuje aż u 85-95% chorych poddawanych dializoterapii [29]. W cukrzycy, niezależnie od jej typu, stężenie homocysteiny jest podwyższone i wykazuje korelację ze stężeniem insuliny [103]. W łuszczycy i leukemii obserwowane podwyższone stężenie Hcy jest spowodowane prawdopodobnie uwalnianiem tego aminokwasu z proliferujących komórek, które zdaniem niektórych badaczy mają ograniczoną zdolność do remetylacji homocysteiny [73,103].

Hiperhomocysteinemię mogą też powodować czynniki jatrogenne. Niektóre ze stosowanych leków interferują z metabolizmem Hcy. Należą do nich substancje zaburzające wchłanianie i metabolizm witamin: kwasu foliowego (metatreksat, fenytoina, trimetoprim), kobalaminy (metformina) oraz pirydoksyny (niacyna, teofilina), a także leki przeciwpadaczkowe, leki obniżające stężenie lipidów we krwi (statyny) oraz podtlenek azotu [72,103].

HIPERHOMOCYSTEINEMIA W CHOROBYCH UKŁADU KRĄŻENIA

Związek między hiperhomocysteinemią a występowaniem aterogennych zmian naczyniowych jako pierwszy zauważył amerykański patolog Kilmer McCully. W 1975 r.

McCully i Wilson wysunęli hipotezę mówiącą, że podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy może się przyczyniać do rozwoju miażdżycy [62]. W celu weryfikacji tej hipotezy przeprowadzono liczne badania podstawowe i kliniczne, z których większość potwierdziła niekorzystny wpływ wysokich stężeń homocysteiny na funkcję ściany naczyń krwionośnych i rozwój chorób układu krążenia [76].

Jedną z pierwszych metaanaliz, obejmująca 27 badań klinicznych potwierdziła, że wzrost stężenia homocysteiny był dodatnio skorelowany ze wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Ryzyko to zwiększało się o 60-80% wraz ze wzrostem stężenia homocysteiny o 5 µmol/l. Podobny efekt kliniczny wywołuje wzrost stężenia cholesterolu o 0,5 mmol/l [14]. W badaniu *Homocysteine Studies Collaboration*, w którym analizowano stężenia homocysteiny u 17 tysięcy zdrowych osób, w analizie prospektywnej stwierdzono, że wzrost stężenia tego aminokwasu o 3 µmol/l wiązał się z 20% wzrostem ryzyka choroby wieńcowej i z 30% ryzykiem wystąpienia udaru mózgu [41]. Wald, Law i Morris, analizując dane z 20 prospektywnych badań klinicznych stwierdzili, że wzrost stężenia homocysteiny o 5 µmol/l jest związany z 32% wzrostem ryzyka wystąpienia niedokrwiennej choroby serca i z około 60% wzrostem ryzyka wystąpienia udaru mózgu [97]. Takiej zależności między stężeniem homocysteiny a ryzykiem wystąpienia tych chorób nie wykazano natomiast w badaniu MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*), gdzie zastosowano analizę wieloczynnikową [25].

Wyższe stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych na chorobę wieńcową w porównaniu z populacją osób zdrowych potwierdziło wielu autorów [15,23,28,32,64,76].

U chorych na nadciśnienie tętnicze w licznych badaniach klinicznych obserwowano wyższe stężenia tego aminokwasu w porównaniu z pacjentami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [5,49,76,85]. Wyniki badań własnych potwierdzały tę zależność, co więcej stwierdzono także częstsze występowanie hiperhomocysteinemii u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze niż w grupie kontrolnej (42,0% vs 26,2%). W badaniach własnych wykazano również istotne zależności między stężeniem homocysteiny w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze a stopniem nadciśnienia. Częstość występowania hiperhomocysteinemii była wyższa im wyższy był stopień nadciśnienia [6,7]. Podobne wyniki uzyskano w projekcie badawczym *Hordaland Homocysteine Study*, obejmującym 16 tysięcy zdrowych osób, wśród których wykazano znamienne korelację między wartością ciśnienia rozkurczowego a stężeniem homocysteiny. Zależność ta była najsilniej zaznaczona u mężczyzn w średnim wieku [68]. Podobną zależność u osób powyżej 65 roku życia uzyskali Bates i wsp. [8].

Związane z hiperhomocysteinemią uszkodzenie naczyń krwionośnych może być także przyczyną uda-

rów mózgu [59]. W badaniach Tanne i wsp. wykazano, że stężenie homocysteiny było czynnikiem predykcyjnym wystąpienia udaru mózgu u chorych na schorzenia sercowo-naczyniowe [86]. Kalita i wsp. stwierdzili, że hiperhomocysteinemia występuje u 60,6% chorych z udarem mózgu i jest związana z niskim poziomem witaminy B₁₂ [47]. Jeong i wsp. wykazali istotną zależność między stężeniem homocysteiny a zwężeniem naczyń krwionośnych u chorych z udarem mózgu [44].

Związek przyczynowo-skutkowy hiperhomocysteinemii i uszkodzenia naczyń krwionośnych nie jest dokładnie ustalony. Wyniki niektórych badań dowodzą, że stężenie homocysteiny znacząco wzrasta w czasie ostrych incydentów wieńcowych i udarów mózgu oraz po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego [2,101]. Wzrost stężenia tego aminokwasu w surowicy krwi może być więc konsekwencją uszkodzenia komórek endotelium [22]. Przyczyną uszkodzenia komórek śródbłonna może być także oddziaływanie czynników aterogennych oraz czynników mechanicznych towarzyszących nadciśnieniu tętniczemu („shear stress”) na ściany naczyń. Procesy te mogą prowadzić do zwiększonego przemieszczania się homocysteiny z komórek endotelium do płynu pozakomórkowego [60]. Wysokie i utrzymujące się dłuższy czas podwyższone stężenie homocysteiny we krwi może jednak prowadzić do uszkodzenia struktury i funkcji naczyń krwionośnych.

WPLYW HIPERHOMOCYSTEINEMII NA STRUKTURĘ I FUNKCJE ŚCIAN NACZYŃ KRWIONOŚNYCH

Opisano kilka możliwych mechanizmów patogenicznego działania podwyższonych stężeń homocysteiny na ściany naczyń krwionośnych. Uważa się, że hiperhomocysteinemia uszkadza komórki śródbłonna, zmniejsza elastyczność naczyń, niekorzystnie wpływa na ich funkcję rozkurczową oraz zaburza procesy hemostazy.

Destrukcyjne oddziaływanie homocysteiny na komórki śródbłonna polega, między innymi, na reaktywności grupy sulfhydrylowej homocysteiny oraz oddziaływaniu pochodnej homocysteiny – tiolaktonu. Potranslacyjna modyfikacja białek, polegająca na dołączaniu homocysteiny (w postaci tiolaktonu) do reszt lizyny (N-homocysteinylacja) lub reszt seryny (S-tiolacja), prowadzi do zmian ich właściwości fizykochemicznych i do uszkodzenia ich funkcji biologicznej. Istnieje też możliwość translacyjnego włączenia pochodnej homocysteiny, tj. S-nitrozohomocysteiny w struktury białek, co skutkowałoby znacznymi zmianami właściwości takiego białka. Komórki zawierające zarówno białka modyfikowane przez homocysteinę, jak i białka z wbudowaną S-nitrozohomocysteiną są rozpoznawane przez układ immunologiczny jako uszkodzone. Uszkodzone komórki zostają opłaskzczone przeciwciałami, które łączą się z makrofagami, a następnie ulegają niszczeniu, co powoduje uszkodzenie śródbłonna naczyniowego [92].

Należy także podkreślić aterogenne właściwości homo-

cysteiny, gdyż badania z zastosowaniem ultrasonografii wykazały, że stopień nasilenia zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych jest skorelowany z jej stężeniem we krwi chorych [69]. Oddziaływanie grup tiolowych homocysteiny może się przyczyniać do zwiększenia ilości wolnych rodników tlenowych uszkadzających wewnętrzne warstwy naczyń krwionośnych [37,55]. Homocysteina powoduje również oksydacyjną modyfikację i tiolację cząstek LDL, potęgując ich aterogenne właściwości [36,38,103]. Dodatkowo aminokwas ten hamuje aktywność peroksydazy glutationowej (EC 1.11.1.9), enzymu rozkładającego nadtlenek wodoru i nadtlenki lipidów, zaburzając procesy antyoksydacyjne [95].

Na przebudowę struktury ścian naczyń hiperhomocysteinemia oddziałuje przez hamowanie wzrostu i podziałów komórek śródbłonna przy jednoczesnej aktywacji podziałów komórek mięśniówki gładkiej naczyń [81,90]. Hiperhomocysteinemia może być też odpowiedzialna za rozpoczęcie procesu patologicznej przebudowy naczyń, ponieważ aktywuje metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMPs) [93]. MMPs katalizują reakcje degradacji takich składników macierzy zewnątrzkomórkowej, jak laminina i kolagen IV, przez co umożliwiają migrację komórek mięśni gładkich i remodeling błony podstawnej naczyń. Opisano także indukowaną przez homocysteinę aktywację elastaz serynowych i wytwarzanie kolagenu [46,93]. Degradacja elastyny w błonie wewnętrznej tętnic może przyspieszać włóknienie i wapnienie naczyń towarzyszące miażdżycy naczyń [31]. Potwierdziły to badania, w których wykazano dodatnią korelację między stężeniem homocysteiny a stopniem sztywności naczyń [13,26,96]. Kumar i wsp. na podstawie uzyskanych wyników badań sugerują, że hiperhomocysteinemia, powodując przebudowę naczyń krwionośnych m.in. poprzez wpływ na wzrost stosunku współczynnika kolagen/elastyna może być powodem spowolnienia przepływu krwi w naczyniach mózgu [53].

Hiperhomocysteinemia bezpośrednio i pośrednio wpływa na poziom tlenu azotu, zaburzając funkcję wazodylatacyjną śródbłonna naczyń. W reakcji homocysteiny z tlenkiem azotu powstaje S-nitrohomocysteina, co powoduje obniżenie stężenia wolnego tlenu azotu, uznawanego za jeden z najistotniejszych śródbłonkowych czynników o działaniu wazodylatacyjnym. Stuhlinger i wsp. oraz Wilson i wsp. wykazali, że homocysteina zaburza także syntezę tlenu azotu. Aminokwas ten hamuje aktywność dimetyloaminohydrolazy dimetyloargininowej – (dimethyloarginine dimethylaminohydrolase, DDAH), która katalizuje rozpad endogennego inhibitora syntazy tlenu azotu – asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA). W konsekwencji stężenie ADMA wzrasta i synteza NO zostaje częściowo zahamowana. W ten sposób równowaga między czynnikami wazodylatacyjnymi i presyjnymi wydzielanymi przez śródbłonek zostaje przesunięta na korzyść tych ostatnich, co może skutkować wzrostem ciśnienia krwi [82,87,102].

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia sugerujące, że kolejnym czynnikiem powodującym relaksację naczyń krwionośnych jest siarkowodor powstający w mięśniówce gładkiej naczyń w reakcji katalizowanej przez liazę γ -cystationy (EC 4.4.1.1). Wysokie stężenia homocysteiny mogą hamować tę reakcję, przyczyniając się do rozwoju nadciśnienia [17,77]. Do utrwalenia nadciśnienia tętniczego mogą się przyczyniać spowodowane hiperhomocysteinemią zmiany w strukturze ścian naczyń krwionośnych; powodujące utratę ich elastyczności, wzrost oporu naczyniowego, zwężenie światła naczyń i spadek przepływu krwi [94,103].

W układzie naczyniowym homocysteina zaburza także układ hemostazy, działając prozakrzepowo. Aminokwas ten aktywuje czynniki krzepnięcia: V, VII i XII, jednocześnie obniżając zdolność wiązania tkankowego aktywatora plazminogenu i aktywność białka C [66,75]. Inne badania wskazują, że homocysteina obniża aktywność wiązania antytrombiny III z proteazami. Dodatkowo połączenie homocysteiny z tlenkiem azotu redukuje antyplateletowy potencjał śródbłonna naczyniowego [61]. Na podstawie tych doniesień uważa się, że utrzymywanie się wysokich stężeń homocysteiny we krwi może prowadzić do poważnych powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Ponadto, jak wykazały badania doświadczalne Wanga i wsp., hiperhomocysteinemia może się przyczyniać do apoptozy i zaburzenia kurczliwości kardiomiocytów w czasie zawału serca i reperfuzji niedokrwiennej. Efekt ten jest związany z aktywacją kinazy p38 MAPK (mitogen-activated protein kinases) [98]. Beard i wsp. donoszą, że hiperhomocysteinemia, prawdopodobnie poprzez wpływ na neuronalny receptor NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor), powoduje wzrost przepuszczalności bariery krew/mózg, co może mieć znaczenie w przypadku udaru mózgu i demencji [10].

ZWIĄZEK HIPERHOMOCYSTEINEMII Z CZYNNIKAMI RYZYKA CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH

U chorych na schorzenia sercowo-naczyniowe hiperhomocysteinemia często współwystępuje z otyłością, nadciśnieniem, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej oraz zaburzeniami lipidowymi i lipoproteinowymi. Uważa się, że sama hiperhomocysteinemia, bez innych czynników ryzyka, może być odpowiedzialna za rozwój około 10% przypadków tych chorób [14]. W pozostałych przypadkach hiperhomocysteinemia towarzysząca innym czynnikom ryzyka potęguje ich niekorzystne działanie [19,78,79]. Wykazano, że hiperhomocysteinemia nasila aterogenne działanie nadciśnienia tętniczego i palenia tytoniu [32,49,70]. Współwystępowanie cukrzycy i hiperhomocysteinemii może się także wiązać z nasileniem niekorzystnych zmian w układzie krążenia [43]. Hoogeveen podaje, że hiperhomocysteinemia może 1,6-krotnie zwiększać ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą w porównaniu z pacjentami ze stężeniem glukozy w zakresie wartości referencyjnych lub z upośledzoną tolerancją glukozy

[42]. Powyższe obserwacje potwierdzają także badania Araki i wsp. oraz Munshi i wsp. [3,63].

W licznych badaniach wykazano istotne korelacje między stężeniem homocysteiny a zaburzeniami gospodarki lipidowej i lipoproteinowej [15,18,71]. Hiperhomocysteinemia, poprzez reaktywność grup tiolowych homocysteiny i tiolaktanu homocysteiny, jest jednym z czynników inicjujących modyfikację cząstek LDL. Hiperhomocysteinemia zmniejsza ponadto liczbę cząstek HDL w krążeniu przez hamowanie syntezy apoproteiny AI [57]. Na niekorzystne oddziaływanie homocysteiny na metabolizm HDL wskazują wyniki badań Gueant-Rodrigueza i wsp., którzy stwierdzili znamienne, ujemną korelację między stężeniem homocysteiny a stężeniami apoAI i cholesterolu HDL [33]. Podobne wyniki badań uzyskali badacze z grupy COMAC. Obserwowali oni wysokie dodane ryzyko sercowo-naczyniowe przy równocześnie wysokim stężeniu homocysteiny i wysokich stężeniach cholesterolu całkowitego i apoB oraz gdy hiperhomocysteinemii towarzyszyły niskie stężenia cholesterolu HDL i apoAI w surowicy pacjentów. Wyniki tych badań wykazały także znamienne, odwrotną korelację między stężeniem homocysteiny a stężeniem cholesterolu HDL [18]. Podobne wyniki uzyskano także w badaniach własnych przeprowadzonych wśród chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Chorzy, u których występowały zaburzenia gospodarki lipidowej i lipoproteinowej cechowali się wyższymi stężeniami homocysteiny surowicy w porównaniu z chorymi z pożądanymi stężeniami cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji HDL oraz triglicerydów. W surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze autorzy stwierdzili istotne, ujemne zależności między stężeniem homocysteiny a obniżeniem stężenia cholesterolu HDL i apoproteiny AI [52].

W badaniach własnych stwierdzono także wyższe wartości stężenia białka C-reaktywnego u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z hiperhomocysteinemią w porównaniu z chorymi z normohomocysteinemią oraz dodatnią korelację między stężeniem homocysteiny a stężeniem białka C-reaktywnego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze [7]. Wyniki własnych badań są zgodne z wynikami uzyskanymi przez innych autorów [9,51,84]. Na podstawie danych z piśmiennictwa można przypuszczać, że wzrost stężenia homocysteiny może promować rozwój stanu zapalnego w ścianach naczyń. Wykazano, że przemianom biochemicznym homocysteiny towarzyszy wzrost stężenia rodników tlenowych, który aktywuje czynnik jądrowy NK- κ B. Aktywny czynnik jądrowy powoduje wzrost ekspresji czynników prozapalnych, między innymi ICAM-1 i VCAM-1 [29]. Hiperhomocysteinemia pobudza także ekspresję białka MCP-1 odpowiedzialnego za migrację monocytów w kierunku ściany naczyń oraz stymuluje adhezję granulocytów obojętno-chłonnych do komórek śródbłonna [83]. Wyniki badań Bogdańskiego i wsp. sugerują, że hiperhomocysteinemia wpływa również na wzrost stężenia TNF- α [11].

Czynnik ten stymuluje między innymi syntezę CRP, głównie w wątrobie. Stwierdzono jednak, że wątroba nie jest jedynym źródłem tego białka, także adipocyty i makrofagi obecne w zmianie miażdżycowej wykazują zdolność do wytwarzania CRP [67].

KONTROWERSJE ZWIĄZANE Z OCENĄ ROLI HIPERHOMOCYSTEINEMII W ROZWOJU CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Jak wynika z przeglądu piśmiennictwa występowanie hiperhomocysteinemii w przebiegu chorób sercowo-naczyniowych jest zjawiskiem stosunkowo częstym [5,6,15,18,23,32,42,79,81,86,89,101,104]. W badaniach populacyjnych, dotyczących także populacji polskiej, obserwuje się istotną dodatnią zależność między stężeniem homocysteiny a śmiertelnością ogólną oraz z powodu powikłań chorób sercowo-naczyniowych [41,96,98]. Mechanizm oddziaływania wysokich i podwyższonych stężeń homocysteiny na naczynia krwionośne jest złożony i powiązany z działaniem innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Hiperhomocysteinemia jest czynnikiem stosunkowo łatwo modyfikowalnym. Redukcję stężenia homocysteiny można uzyskać, stosując suplementację witaminami, które są niezbędne w procesach biochemicznych przemian homocysteiny: kwasem foliowym, witaminą B₁₂ i B₆. Wyniki metaanalizy randomizowanych badań *Homocysteine Lowering Trials' Collaboration* potwierdziły dominujący wpływ kwasu foliowego na obniżenie stężenia homocysteiny, a efekt ten był tym silniejszy im wyższe było wyjściowe stężenie homocysteiny a niższe kwasu foliowego. Najskuteczniej leczeniu kwasem foliowym i witaminami z grupy B poddaje się umiarkowana hiperhomocysteinemia [40]. Przesłanki te skłoniły wielu badaczy do przeprowadzenia prac, których celem była próba obniżenia stężenia homocysteiny oraz ocena skutków tej procedury klinicznej. Wyniki badań Rimma i wsp., Chambersa, Thambyrajaha oraz Guo, Chi, Xinga i Wanga wskazują, że kwas foliowy z witaminą B₁₂ i B₆ powodują nie tylko redukcję stężenia homocysteiny, ale mają też dodatkowy wpływ na poprawę funkcji śródbłonna naczyniowego [16,34,74,89]. Tawakol i wsp. w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą stwierdzili, że podawane pacjentom duże dawki (30 mg) kwasu foliowego poprawiały funkcje śródbłonna naczyniowego, a ponadto obniżały ciśnienie krwi [87]. Efekt obniżenia ciśnienia tętniczego u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze; po podaniu kwasu foliowego autorzy zaobserwowali także w badaniach własnych. Z kolei Yang i wsp. wykazali istotny spadek występowania udarów mózgu w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie, gdzie w latach 1996-1998 wprowadzono obowiązek wzbogacania mąki i produktów mącznych kwasem foliowym [104]. Podobne wyniki uzyskali Wang i wsp., którzy przeprowadzili metaanalizę ośmiu randomizowanych badań dotyczących stosowania suplementacji kwasem foliowym w prewencji pierwotnej udarów mózgu [98].

Jednak przeprowadzone w ostatniej dekadzie badania interwencyjne, takie jak: HOPE, NORVIT, VISP, badania

Alberta i wsp. czy Ebbinga i wsp., nie potwierdziły korzyści klinicznych wynikających ze stosowania terapii witaminami, obniżających stężenie homocysteiny we krwi u chorych na schorzenia metaboliczne [1,12,24,58,88]. Wyniki tych prac wykazały istotne obniżenie stężenia homocysteiny we krwi pacjentów po suplementacji kwasem foliowym i witaminami B₁₂ i B₆, które nie przekładało się na zmniejszenie ryzyka występowania incydentów sercowo-naczyniowych w prewencji wtórnej.

Populacyjne badania genetyczne nie dały również jednoznacznych dowodów na to, że występowanie w obrębie genu dla MTHFR polimorfizmu 677C>T, który jest jedną z najczęstszych przyczyn hiperhomocysteinemii, wiąże się także z rozwojem chorób sercowo-naczyniowych [39]. W badaniach przeprowadzonych przez Klerka wykazano taką zależność, ale badania Lewisa i wsp. oraz Fowdara jej nie potwierdziły [27,50,56].

Ponadto nie wszystkie wyniki badań doświadczalnych i klinicznych wykazały destrukcyjny wpływ umiarkowanie podwyższonych stężeń homocysteiny na stan funkcjonalny śródbłonna [92]. Nie wszystkie też wyniki badań *in vitro* znalazły potwierdzenie w badaniach *in vivo*, a niektóre skutki działania homocysteiny nie są swoiste, obserwowano je również w badaniach, w których zastosowano inne tle [21].

Z tych powodów wielu badaczy skłania się do stwierdzenia, że hiperhomocysteinemia nie jest bezpośrednim czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, ale wskaźnikiem dysfunkcji śródbłonna naczyniowego towarzyszącej tym chorobom [4,100].

PODSUMOWANIE

W świetle przedstawionych danych nasuwa się pytanie czy u chorych ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi należy oznaczać stężenie homocysteiny i czy redukcja stężenia homocysteiny u tych pacjentów jest wskazana?

Zalecenia zawarte w piśmiennictwie z ostatnich lat sugerują, że nie należy stosować oznaczania stężenia homocysteiny jako rutynowego badania przesiewowego. Wykonanie tego badania jest natomiast celowe w przypadku przedwczesnego rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u pacjenta lub jego krewnych, zwłaszcza przy nieobecności klasycznych czynników ryzyka tych chorób oraz w razie podejrzenia wrodzonego zaburzenia metabolizmu folianów i w przypadku występowania objawów niedoborów witamin z grupy B. Zaleca się także, aby nie stosować rutynowego leczenia w przypadku łagodnej hiperhomocysteinemii, ale wtedy, gdy stężenie homocysteiny przekracza np. 20-25 μmol/l. Nie powinno się ponadto rozpoczynać leczenia od wysokich dawek witamin B, ale zastosować zestaw witamin zawierających niskie stężenia kwasu foliowego, witaminy B₁₂ i B₆. Dla chorych z umiarkowaną hiperhomocysteinemią jest polecana dieta bogata w te witaminy [45,48,62,80].

Należy też przyjąć, że wiele aspektów oddziaływania hiperhomocysteinemii oraz witamin stosowanych w celu obniżenia stężenia homocysteiny na organizm wymaga dalszych wnikliwych badań. Jak prognozują Joseph, Handy i Loscalzo dalsze perspektywy badań związanych z problemem hiperhomocysteinemii będą skierowane na precyzyjne wyjaśnienie interakcji między metabolizmem homocysteiny a zmianami potencjału oksydoredukcyjnego czy zaburzeniami procesów metylacji na poziomie molekularnym. Nadal będą prowadzone badania mające na celu opracowanie metody selektywnego obniżania stężenia homocysteiny, która nie będzie powodowała działań niepożądanych, gdyż za jedną z przyczyn niepowodzenia badań interwencyjnych związanych z obniżaniem stężenia homocysteiny uważa się niekorzystne oddziaływanie podawanych pacjen-

tom witamin [45]. Badacze zwracają uwagę na niepożądane działanie kwasu foliowego, który może powodować wzmożoną proliferację „neointymy”, nasilenie procesów zapalnych i destabilizację blaszek miażdżycowych oraz przyczyniać się do progresji procesów nowotworowych, szczególnie u osób starszych [80]. Inny kierunek badań będą zapewne stanowiły badania genetyczne i proteomiczne pozwalające określić biochemiczne patomechanizmy towarzyszące hiperhomocysteinemii. Łączne rezultaty tych badań powinny dostarczyć danych pozwalających na zaplanowanie badań klinicznych, które uwzględniając wzajemnie powiązane, złożone zaburzenia metaboliczne występujące u pacjentów z hiperhomocysteinemią, pomogą opracować zindywidualizowane strategie diagnozowania i leczenia tego zaburzenia [45].

PÍSMIENICTWO

- [1] Albert C.M., Cook N.R., Gaziano J.M., Zaharris E., MacFadyen J., Danielson E., Buring J.E., Manson J.E.: Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA*, 2008; 299: 2027-2036
- [2] Allen P.: Increased serum homocysteine and sudden death resulting from coronary atherosclerosis with fibrous plaques. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002; 22: 1936-1941
- [3] Araki A., Sako Y., Ito H.: Plasma homocysteine concentrations in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of parenteral methylcobalamin treatment. *Atherosclerosis*, 1993; 103: 149-157
- [4] Arioğlu S., Cankurtaran M., Dağlı N., Khalil M., Yavuz B.: Vitamin B12, folate, homocysteine and dementia: are they really related? *Archiv. Gerontol. Geriatr.*, 2005; 40: 139-146
- [5] Asfar S., Safar H.A.: Homocysteine levels and peripheral arterial occlusive disease: a prospective cohort study and review of the literature. *J. Cardiovasc. Surg.*, 2007; 48: 601-605
- [6] Baszczuk A., Kopczyński Z., Pupek-Musialik D., Cymerys M., Kopczyński J., Wojtkowiak J.: Hiperhomocysteinemia u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. *Edok. Otyłość*, 2011; 7: 1-10
- [7] Baszczuk A., Kopczyński Z., Pupek-Musialik D., Czeryba M., Kopczyński J., Cymerys M., Thielemann A.: Ocena stężenia białka C-reaktywnego w surowicy krwi chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze z hiperhomocysteinemią. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2009; 13: 167-174
- [8] Bates C.J., Mansoor M.A., van der Pols J., Prentice A., Cole T.J., Finch S.: Plasma total homocysteine in a representative sample of 972 British men and women aged 65 and over. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1997; 51: 691-697
- [9] Bautista L.E., Lopez-Jaramillo P., Vera L.M.: Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J. Hypertens.*, 2001; 19: 857-861
- [10] Beard R.S.Jr, Reynolds J.J., Bearden S.E.: Hyperhomocysteinemia increases permeability of the blood-brain barrier by NMDA receptor-dependent regulation of adherens and tight junctions. *Blood*, 2011; 118: 2007-2014
- [11] Bogdański P., Pupek-Musialik D., Dytfeld J., Lacinski M., Jablecka A., Jakubowski H.: Plasma homocysteine is a determinant of tissue necrosis factor- α in hypertensive patients. *Biomed. Pharmacother.*, 2008; 62: 360-365
- [12] Bønaa K.H., Njølstad I., Ueland P.M., Schirmer H., Tverdal A., Steigen T., Wang H., Nordrehaug J.E., Arnesen E., Rasmussen K., NOR-VIT Trial Investigators: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 1578-1588
- [13] Bortolotto L.A., Safar M.E., Billaut E., Lacroix C., Asmar R., London G.M., Blacher J.: Plasma homocysteine, aortic stiffness and renal function in hypertensive patients. *Hypertension*, 1999; 34: 837-842
- [14] Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G.: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 1995; 274: 1049-1057
- [15] Bukowska H., Brykczynski M., Wiechowski S., Chelstowski K., Naruszewicz M.: Increased prevalence of hyperhomocysteinemia in patients undergoing surgery for coronary artery disease in Western Pomerania. *Kardiol. Pol.*, 2001; 9: 179-184
- [16] Chambers J.C., Ueland P.M., Obeid O.A., Wrigley J., Refsum H., Kooner J.S.: Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: An effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation*, 2000; 102: 2479-2483
- [17] Cheng Y., Ndisang J.F., Tang G., Cao K., Wang R.: Hydrogen sulfide-induced relaxation of resistance mesenteric artery beds of rats. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2004; 287: H2316-H2323
- [18] Daly C., Fitzgerald A.P., O'Callaghan P., Collins P., Cooney M.T., Graham I.M., COMAC Group: Homocysteine increased the risk associated with hyperlipidaemia. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 2009; 16: 150-155
- [19] de Bree A., van der Put N.M., Mennen L.I., Verschuren W.M., Blom H.J., Galan P., Bates C.J., Herrmann W., Ullrich M., Dierkes J., Westphal S., Bouter L.M., Heine R.J., Stehouwer C.D., Dekker J.M. i wsp.: Prevalences of hyperhomocysteinemia, unfavourable cholesterol profile and hypertension in European populations. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2005; 59: 480-489
- [20] de Bree A., Verschuren W.M., Blom H.J., Kromhout D.: Association between B vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20-65 years. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001; 73: 1027-1033
- [21] Domagała T.B.: Rodzinna hiperhomocysteinemia a miażdżycza tętnic. Rozprawa habilitacyjna. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002
- [22] Dudman N.P.: An alternative view of homocysteine. *Lancet*, 1999; 354: 2072-2074

- [23] Dzielińska Z., Kądziela J., Sitkiewicz D., Kruk M.: Podwyższone stężenie homocysteiny w osoczu jako czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2000; 104: 345-353
- [24] Ebbing M., Bleie Ø., Ueland P.M., Nordrehaug J.E., Nilsen D.W., Vollset S.E., Refsum H., Pedersen E.K., Nygård O.: Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008; 300: 795-804
- [25] Evans R.W., Shaten B.J., Hempel J.D., Cutler J.A., Kuller L.H.: Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997; 17: 1947-1953
- [26] Feng S.Q., Ye P., Luo L.M., Xiao W.K., Bai Y.Y., Feng D., Liu D.J., Wu H.M., Xu R.Y., Bai J.: Associations of plasma homocysteine and high-sensitivity C-reactive protein levels with arterial stiffness in Chinese population: a community-based study. *Chin. Med. J.*, 2012; 125: 44-49
- [27] Fowdar J.Y., Lason M.V., Szvetko A.L., Lea R.A., Griffiths L.R.: Investigation of homocysteine-pathway-related variants in essential hypertension. *Int. J. Hypertens.*, 2012; 2012: 190923
- [28] García G., Trejos J., Restrepo B., Landazuri P.: Homocysteine, folate and vitamin B12 in Colombian patients with coronary disease. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2007; 89: 71-76
- [29] Gąsiorowska D., Korzeniowska K., Jabłicka A.: Homocysteina. *Farm. Współcz.*, 2008; 1: 169-175
- [30] Geisel J., Hübner U., Bodis M., Schorr H., Knapp J.P., Obeid R., Herrmann W.: The role of genetic factors in the development of hyperhomocysteinemia. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2003; 41: 1427-1434
- [31] Grabysa R.: Czy hiperhomocysteinemia jest rzeczywiście czynnikiem ryzyka miażdżycy? *Pol. Przegl. Kardiol.*, 2007; 9: 289-293
- [32] Graham I.M., Daly L.E., Refsum H.M., Robinson K., Brattström L.E., Ueland P.M., Palma-Reis R.J., Boers G.H., Sheahan R.G., Israelsson B., Uiterwaal C.S., Meleady R., McMaster D., Verhoef P., Witteman J. i wsp.: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*, 1997; 277: 1775-1781
- [33] Guéant-Rodriguez R.M., Spada R., Moreno-García M., Anello G., Bosco P., Lagrost L., Romano A., Elia M., Guéant J.L.: Homocysteine is a determinant of ApoA-I and both are associated with ankle brachial index, in an ambulatory elderly population. *Atherosclerosis*, 2011; 214: 480-485
- [34] Guo H., Chi J., Xing Y., Wang P.: Influence of folic acid on plasma homocysteine levels & arterial endothelial function in patients with unstable angina. *Indian. J. Med. Res.*, 2009; 129: 279-284
- [35] Hak A.E., Polderman K.H., Westendorp I.C., Jakobs C., Hofman A., Witteman J.C., Stehouwer C.D.: Increased plasma homocysteine after menopause. *Atherosclerosis*, 2000; 149: 163-168
- [36] Halvorsen B., Brude I., Drevon C.A., Nysom J., Ose L., Christiansen E.N., Nenseter M.S.: Effect of homocysteine on copper ion-catalyzed, azo compound-initiated, and mononuclear cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. *J. Lipid. Res.*, 1996; 37: 1591-1600
- [37] Heinecke J.W., Kawamura M., Suzuki L., Chait A.: Oxidation of low density lipoprotein by thiols: superoxide-dependent and independent mechanisms. *J. Lipid. Res.*, 1993; 34: 2051-2061
- [38] Hogg N.: The effect of cyst(e)ine on the auto-oxidation of homocysteine. *Free Radic. Biol. Med.*, 1999; 27: 28-33
- [39] Holmes M.V., Newcombe P., Hubacek J.A., Sofat R., Ricketts S.L., Cooper J., Breteler M.M., Bautista L.E., Sharma P., Whittaker J.C., Smeeth L., Fowkes F.G., Algra A., Shmeleva V., Szolnoki Z. i wsp.: Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet*, 2011; 378: 584-594
- [40] Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005; 82: 806-812
- [41] Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 2002; 288: 2015-2022
- [42] Hoogeveen E.K., Kostense P.J., Beks P.J., Mackaay A.J., Jakobs C., Bouter L.M., Heine R.J., Stehouwer C.D.: Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 133-138
- [43] Januła A., Marek B., Kajdaniuk D., Sierek K., Borgiel-Marek H., Kos-Kudła B., Gatnar A., Gnot R., Strzyżewski A., Zeka G., Wyrwas-Belz U.: Homocysteina a cukrzyca. *Wiad. Lek.*, 2005; 58: 319-323
- [44] Jeong S.K., Seo J.Y., Cho Y.I.: Homocysteine and internal carotid artery occlusion in ischemic stroke. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2010; 17: 963-969
- [45] Joseph J., Handy D.E., Loscalzo J.: Quo vadis: whither homocysteine research? *Cardiovasc. Toxicol.*, 2009; 9: 53-63
- [46] Jourdeuil-Rahmani D., Rolland P.H., Rosset E., Branchereau A., Garçon D.: Homocysteine induces synthesis of a serine elastase in arterial smooth muscle cells from multi-organ donors. *Cardiovasc. Res.*, 1997; 34: 597-602
- [47] Kalita J., Kumar G., Bansal V., Misra U.K.: Relationship of homocysteine with other risk factors and outcome of ischemic stroke. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2009; 111: 364-367
- [48] Kaul S., Zadeh A.A., Shah P.K.: Homocysteine hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease: not validated. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 48: 914-923
- [49] Kądziela J., Makowiecka-Cieśla M., Dzielińska Z., Sitkiewicz D., Gaździk D., Szaroszyk W., Piotrowski W., Januszewicz A., Rużyło W.: Podwyższone stężenie homocysteiny w osoczu jako czynnik ryzyka nadciśnienia tętniczego. *Nadciś. Tętn.*, 2002; 6: 75-82
- [50] Klerk M., Verhoef P., Clarke R., Blom H.J., Kok F.J., Schouten E.G., MTHFR Studies Collaboration Group.: MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA*, 2002; 288: 2023-2031
- [51] Koenig W., Sund M., Frohlich M., Fisher H.G., Löwel H., Döring A., Hutchinson W.L., Pepys M.B.: C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984-1992. *Circulation*, 1999; 99: 237-242
- [52] Kopczyński Z., Pupek-Musialik D., Kopczyński J., Cymerys M., Baszczuk A., Urbanek M.: Hyperhomocysteinemia in patients with primary hypertension. *Ann. UMCS Sect. DDD*, 2004; 17: 115-120
- [53] Kumar M., Tyagi N., Moshal K.S., Sen U., Kundu S., Mishra P.K., Givvimani S., Tyagi S.C.: Homocysteine decreases blood flow to the brain due to vascular resistance in carotid artery. *Neurochem. Int.*, 2008; 53: 214-219
- [54] Laskowska-Klita T.: Homocysteina i hiperhomocysteinemia. *Pol. Merk. Lek.*, 2001; 10: 135-137
- [55] Lentz S.R.: Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. *J. Thromb. Haemost.*, 2005; 3: 1646-1654
- [56] Lewis S.J., Ebrahim S., Davey Smith G.: Meta-analysis of MTHFR 677C→T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ*, 2005; 331: 1053
- [57] Liao D., Tun H., Hui R., Li Z., Jiang X., Gaubatz J., Yang F., Durante W., Chan L., Schafer A.I., Pownall H.J., Yang X., Wang H.: Hyperhomocysteinemia decreases high-density lipoprotein by inhibiting

apolipoprotein A-I protein synthesis and enhancing HDL cholesterol clearance. *Circ. Res.*, 2006; 99: 598-606

[58] Lonn E., Yusuf S., Arnold M.J., Sheridan P., Pogue J., Micks M., McQueen M.J., Probstfield J., Fodor G., Held C., Genest J. Jr, Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators: Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 1567-1577

[59] Lubińska M., Kazimierska E., Sworczak K.: Hiperhomocysteinemia jako nowy czynnik ryzyka wielu chorób. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2006; 15: 897-903

[60] Magott M.: Homocysteina nielipidowym czynnikiem patogenyzy miażdżycy. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 1998; 52: 259-267

[61] Malinowska J., Nowak P., Olas B.: Hiperhomocysteinemia a zaburzenia procesu hemostazy – fakty i mity. *Pol. Merk. Lek.*, 2009; 161: 413-418

[62] McCully K.S.: Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 86: 1563S-1568S

[63] Munshi M.N., Stone A., Fink L., Fonseca V.: Hyperhomocysteinemia following a methionine load in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and macrovascular disease. *Metabolism*, 1996; 45: 133-135

[64] Naruszewicz M., Zymliński R., Bukowska H.: Hyperhomocysteinemia in chronic heart failure: pathophysiological and prognostic importance. *Kardiol. Pol.*, 2005; 62: S317

[65] Nerbass F.B., Draibe S.A., Feiten S.F., Chiarello P.G., Vannucchi H., Cuppari L.: Homocysteine and its determinants in nondialyzed chronic kidney disease patients. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2006; 106: 267-270

[66] Nishinaga M., Ozawa T., Shimada K.: Homocysteine, a thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells. *J. Clin. Invest.*, 1993; 92:1381-1386

[67] Nowicka G.: Markery stanu zapalnego w diagnostyce zagrożenia zawałem serca i/lub udaru mózgu. *Czyn. Ryz.*, 2001: supl. 9: 48-50

[68] Nygård O., Refsum H., Ueland P.M., Vollset S.E.: Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998; 67: 263-270

[69] Nygård O., Vollset S.E., Refsum H., Ueland P.M.: Total homocysteine and cardiovascular disease. *J. Intern. Med.*, 1999; 246: 425-454

[70] O'Callaghan P.A., Fitzgerald A., Fogarty J., Gaffney P., Hanbidge M., Boran G., Enright H., Murphy J., McCarthy B., Graham I.M.: New and old cardiovascular risk factors: C-reactive protein, homocysteine, cysteine and von Willebrand factor increase risk, especially in smokers. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 2005; 12: 542-547

[71] Quejeq D., Omran T.S., Hosini L.: Correlation between total homocysteine, low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in the serum of patients with myocardial infarction. *Clin. Biochem.*, 2001; 34: 97-101

[72] Refsum H., Smith A.D., Ueland P.M., Nexø E., Clarke R., McPartlin J., Johnston C., Engbaek F., Schneede J., McPartlin C., Scott J.M.: Facts and recommendation about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin. Chem.*, 2004; 50: 3-32

[73] Refsum H., Wesenberg F., Ueland P.M.: Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukemia: changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate. *Cancer Res.*, 1991; 51: 828-835

[74] Rimm E.B., Willett W.C., Hu F.B., Sampson L., Colditz G.A., Manson J.E., Hennekens C., Stampfer M.J.: Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA*, 1998; 279: 359-364

[75] Rodgers G.M., Conn M.T.: Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood*, 1990; 75: 895-901

[76] Sadeghian S., Fallahi F., Salarifar M., Davoodi G., Mahmoodian M., Fallah N., Darvish S., Karimi A.: Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in premature coronary artery disease. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2006; 6: 38

[77] Sen U., Mishra P.K., Tyagi N., Tyagi S.C.: Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension. *Cell. Biochem. Biophys.*, 2010; 57: 49-58

[78] Shai I., Stampfer M.J., Ma J., Manson J.E., Hankinson S.E., Cannuscio C., Selhub J., Curhan G., Rimm E.B.: Homocysteine as a risk for coronary heart disease and its association with inflammatory biomarkers, lipids and dietary factors. *Atherosclerosis*, 2004; 177: 375-381

[79] Sheu W.H., Lee W.J., Chen Y.T.: Plasma homocysteine concentration and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Am. J. Hypertens.*, 2000; 13: 14-20

[80] Smulders Y.M., Blom H.J.: The homocysteine controversy. *J. Inher. Metab. Dis.*, 2011; 34: 93-99

[81] Stampfer M.J., Malinow M.R., Willett W.C., Newcomer L.M., Upson B., Ullmann D., Tishler P.V., Hennekens C.H.: A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*, 1992; 268: 877-881

[82] Stühlinger M., Tsao P.S., Her J.H., Kimoto M., Balint R.F., Cooke J.P.: Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation*, 2001; 104: 2569-2575

[83] Sung F.L., Slow Y.L., Lynn E.G., O K.: Homocysteine stimulates the expression of monocyte chemoattractant protein-1 in endothelial cells lead to enhanced monocyte chemotaxis. *Mol. Cell Biochem.*, 2001; 216: 121-128

[84] Sung K.C., Suh J.Y., Kim B.S., Kang J.H., Kim H., Lee M.H., Park J.R., Kim S.W.: High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 2003; 16: 1668-1673

[85] Sutton-Tyrrell K., Bostom A., Selhub J., Zeigler-Johnson C.: High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation*, 1997; 96: 1745-1749

[86] Tanne D., Haim M., Goldbourt U., Boyko V., Doolman R., Adler Y., Brunner D., Behar S., Sela B.A.: Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke*, 2003; 34: 632-636

[87] Tawakol A., Omland T., Gerhard M., Wu J.T., Creager M.A.: Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation*, 1997; 95: 1119-1121

[88] Toole J.F., Malinow M.R., Chambless L.E., Spence J.D., Pettigrew L.C., Howard V.J., Sides E.G., Wang C.H., Stampfer M.: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 291: 565-575

[89] Trambyrajah J., Landray M.J., Jones H.J., McGlynn F.J., Wheeler D.C., Townend J.N.: A randomized double-blind placebo-controlled trial of the effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid on endothelial function in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 37: 1858-1863

[90] Tsai J.C., Wang H., Perrella M.A., Yoshizumi M., Sibinga N.E., Tan L.C., Haber E., Chang T.H., Schlegel R., Lee M.E.: Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.*, 1996; 97: 146-153

[91] Tsai M.Y., Welge B.G., Hanson N.Q., Bignell M.K., Vessey J., Schwichtenberg K., Yang F., Bullemer F.E., Rasmussen R., Graham K.J.: Genetic causes of mild hyperhomocysteinemia in patients with premature occlusive coronary artery diseases. *Atherosclerosis*, 1999; 143: 163-170

[92] Turski W.A., Bald E.: Molekularny mechanizm biotoksyczności homocysteiny - fakty i hipotezy. *Postępy Biochem.*, 2005; 51: 395-406

- [93] Tyagi S.C.: Homocysteine redox receptor and regulation of extracellular matrix components in vascular cells. *Am. J. Physiol.*, 1998; 274: C396-C405
- [94] Ubbink J.B., Delport R., Vermaak W.J.: Plasma homocysteine concentration in a population with a low coronary heart disease prevalence. *J. Nutr.*, 1996; 126: 1254S-1259S
- [95] Upchurch G.R.Jr, Welch G.N., Fabian A.J., Freedman J.E., Johnson J.L., Keaney J.F.Jr, Loscalzo J.: Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 17012-17017
- [96] Vyssoulis G., Karpanou E., Kyvelou S.M., Adamopoulos D., Gialernios T., Gymnopoulou E., Cokkinos D., Stefanadis C.: Associations between plasma homocysteine levels, aortic stiffness and wave reflection in patients with arterial hypertension, isolated office hypertension and normotensive controls. *J. Hum. Hypertens.*, 2010; 24: 183-189
- [97] Wald D.S., Law M., Morris J.K.: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from meta-analysis. *BMJ*, 2002; 325: 1202-1206
- [98] Wang X., Qin X., Demirtas H., Li J., Mao G., Huo Y., Sun N., Liu L., Xu X.: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*, 2007; 369: 1876-1882
- [99] Waśkiewicz A., Syngowska E., Broda G.: Homocysteine concentration and the risk of death in adult Polish population, *Kardiol. Pol.*, 2012; 70: 897-902
- [100] Wierzbicki A.S.: Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diabetes Vasc. Dis. Res.*, 2007; 4: 143-150
- [101] Wilczyńska J., Horszczaruk G.J., Kotlicka J.: Stężenie homocysteininy a charakterystyka kliniczna i obraz koronarograficzny u chorych z chorobą niedokrwienną serca. *Pol. Przegl. Kardiol.*, 2002; 4: 109-113
- [102] Wilson K.M., Lentz S.R.: Mechanisms of the atherogenic effects of elevated homocysteine in experimental models. *Semin. Vasc. Med.*, 2005; 5: 163-171
- [103] Włodek L (red.): Biotiole w warunkach fizjologicznych, patologii i terapii. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2003
- [104] Yang Q., Botto L.D., Erickson J.D., Berry R.J., Sambell C., Johansen H., Friedman J.M.: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation*, 2006; 113: 1335-1343
- [105] Zdrojewski T., Wyrzykowski B.: Homocysteina i inne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca w populacji Polaków w świetle badania NATPOL Plus. *Czyn. Ryz.*, 2005; 4: 23-24

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.