

# Hiperhomocysteinemia — ważny czynnik ryzyka udaru mózgu

Hyperhomocysteinemia — important risk factor for ischemic stroke

Zyta Banecka-Majkutewicz<sup>1</sup>, Dariusz Gąsecki<sup>1</sup>, Joanna Jakóbkiewicz-Banecka<sup>2</sup>,  
Bogdan Banecki<sup>3</sup>, Grzegorz Węgrzyn<sup>4</sup>, Walenty M. Nyka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra Neurologii, Klinika Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku

<sup>2</sup>Instytut Oceanologii PAN w Gdańsku

<sup>3</sup>Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii, Uniwersytet Gdański/Akademia Medyczna w Gdańsku

<sup>4</sup>Katedra Biologii Molekularnej Uniwersytetu Gdańskiego

## Streszczenie

Udary mózgu są trzecią co do częstości przyczyną śmierci oraz najczęstszą przyczyną inwalidztwa w populacji osób dorosłych. Etiologia udarów często pozostaje nieustalona. Wśród licznych czynników etiopatogenetycznych udaru mózgu należy uwzględnić hiperhomocysteinemię, która odgrywa istotną rolę w patogenezie udaru mózgu jako czynnik wywołujący proces miażdżycowy i wpływający na zaburzenia krzepnięcia. Metabolizm homocysteiny zależy od wielu czynników, takich jak: stężenia kwasu foliowego, witamin B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub> lub mutacji genów kodujących metabolizm homocysteiny: reduktazy N<sup>5</sup>, N<sup>10</sup>-metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR, *methylenetetrahydrofolate reductase*), β-syntazy cystationinowej (CBS, *cystationine β syntase*) i syntazy metioninowej (MS, *metionine syntase*). Ocena stężenia homocysteiny u pacjentów z chorobami naczyniowymi, w tym u chorych z udarem mózgu, nie tylko poszerza wiedzę o etiologii i mechanizmach udarów mózgu, ale w sposób praktyczny wpływa na ich leczenie i zapobieganie im.

**Słowa kluczowe:** homocysteina, genetyka, udar niedokrwienny mózgu, czynniki ryzyka

## Abstract

Hyperhomocysteinemia is emerging as possible risk factor for cardiovascular disease, including cerebral stroke. Stroke is one of the leading causes of mortality and disability in Poland. The etiology of stroke is often unknown; it has been estimated that etiology and pathophysiology in more than 40% of strokes remains unexplained. Hyperhomocysteinemia is considered a modifiable risk factor for stroke, possibly because of atherogenic and prothrombotic mechanism. Both, genetics and environmental (e.g. dietary intake of folic acid and B vitamins) factors affect homocysteine level. One of the most common genetics defects of homocysteine metabolism is a mutation in the enzyme methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), metionine syntase (MS) and cystationine β syntase (CBS). Identification of the role of hyperhomocysteinemia as the modifiable risk factor for stroke may lead to more effective prevention of stroke through dietary and pharmacological modification of homocysteine level.

**Key words:** homocysteine, genetics, ischemic stroke, risk factors

Udary mózgu uważa się za trzecią co do częstości przyczynę śmierci oraz najczęstszą przyczynę utraty zdolności do aktywnego życia, a w wielu przypadkach — trwałego kalectwa w populacji osób dorosłych. Badania epidemiologiczne wskazują na duże różnice w zakresie zapadalności i umieralności z powodu udarów mózgu występujące w różnych krajach. W Polsce umieralność z powodu udaru mózgu jest jedną z najwyższych w Europie i w przeciwieństwie do sytuacji w kra-

jach wysoko uprzemysłowionych utrzymuje się na poziomie ostatnich 10 lat na tym samym wysokim poziomie. W Polsce umieralność z powodu udarów mózgu wynosi około 60%, w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych — 30% [1]. Odsetek osób będących inwalidami po przebytym udarze mózgu w Polsce jest również stosunkowo wysoki — wynosi 70% w porównaniu do 50% w Europie Zachodniej [1–3].

Według Deklaracji Helsińskiej (1995), która precyzuje zasady współczesnego postępowania w udarach mózgu, istotne znaczenie w odniesieniu do tego incydentu, tak jak w innych chorobach układu krążenia, mają współczesne zasady profilaktyki udaru. Dotyczy to zarówno profilaktyki pierwotnej polegającej na próbie eliminacji modyfikowalnych czynników ryzyka, jak i profilaktyki wtórnej, polegającej na zapobieganiu wystąpieniu incydentów

### Adres do korespondencji:

Dr med. Zyta Banecka-Majkutewicz  
Katedra Neurologii, Klinika Neurologii Dorosłych  
Akademii Medycznej w Gdańsku  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk  
tel.: +48 (0 58) 349 23 00, faks: +48 (0 58) 349 23 20  
e-mail: zytabm@amg.gda.pl  
Praca wpłynęła do Redakcji: 22 marca 2005 r.  
Zaakceptowano do druku: 5 lipca 2005 r.

naczyniowych u osób, które przebyły udar mózgu lub u których wystąpiły przemijające napady niedokrwienne (TIA, *transient ischemic attack*).

W etiopatogenezie udaru niedokrwiennego mózgu podkreśla się znaczenie miażdżycy, chorób serca, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, palenia tytoniu, nadużywania alkoholu, zaburzeń hematologicznych, uwarunkowań genetycznych i innych czynników ryzyka. Wiadomo jednak, że mimo wykonywania wielu badań dodatkowych etiologia 30–50% udarów pozostaje niewyjaśniona [1, 2, 4, 5].

### Hiperhomocysteinemia

W piśmiennictwie zwraca się uwagę na znaczenie homocysteiny jako ważnego czynnika ryzyka udaru mózgu. Znaczenie hiperhomocysteinemii w patogenezie chorób naczyniowych podkreśla się w literaturze medycznej od około 40 lat.

McCully w latach 60. XX wieku wysunął hipotezę, że homocysteina może odgrywać istotną rolę w powstawaniu zmian miażdżycowych naczyń tętniczych u dzieci z homocystynurią. Zwrócił on również uwagę, że u około 50% zmarłych z ewidentnymi cechami miażdżycy w materiale autopsyjnym stwierdzano za życia niskie stężenie cholesterolu oraz że fakt ten można wytłumaczyć podwyższonym stężeniem homocysteiny w surowicy krwi [4, 6, 7]. Do lat 80. XX wieku hipotezę tę mocno krytykowano. Obecnie uważa się, że hiperhomocysteinemia jest niezależnym czynnikiem wywołującym uszkodzenie ściany naczyń i rozwój miażdżycy tętnic. Wiadomo, że wzrost stężenia homocysteiny we krwi o 5  $\mu\text{M/l}$  powoduje zwiększenie ryzyka miażdżycy o 60–80%. Nie istnieje jednak ścisła granica wartości prawidłowego stężenia homocysteiny. Zależność między zapadalnością na choroby naczyniowe a stężeniem homocysteiny we krwi jest zbliżona do liniowej [8].

W populacji ogólnej umiarkowana homocysteinemia jest zjawiskiem dość częstym i występuje u około 5–30% osób [7, 9–12].

### Mechanizmy działania homocysteiny

Zgromadzono już wiele danych wskazujących na patogenne działanie homocysteiny, jednak nadal nie do końca jasne są mechanizmy jej działania. Wiadomo, że homocysteina odgrywa istotną rolę jako czynnik wywołujący proces miażdżycowy; ma właściwości cytotoksyczne, które powodują uszkodzenie komórek śródbłonna i prowadzą do nasilenia degradacji elastyny w błonie wewnętrznej, przyspiesza to procesy włóknienia i wapnienia

naczyń. Toksyczne działanie homocysteiny polega również na zdolności wiązania się z tlenkiem azotu (S-nitrohomocysteina), co zwiększa zdolność płytek do agregacji i długotrwanie upośledza regulację czynnika rozkurczającego śródbłonek, doprowadzając do skurczu. Istnieje bezpośredni wpływ homocysteiny na układ krzepnięcia, co najsilniej uwiadacza się przez zaburzenia wiązania się antytrombiny III z glikozaminoglikanami oraz zmniejszenie stężeń czynnika VII oraz białka C.

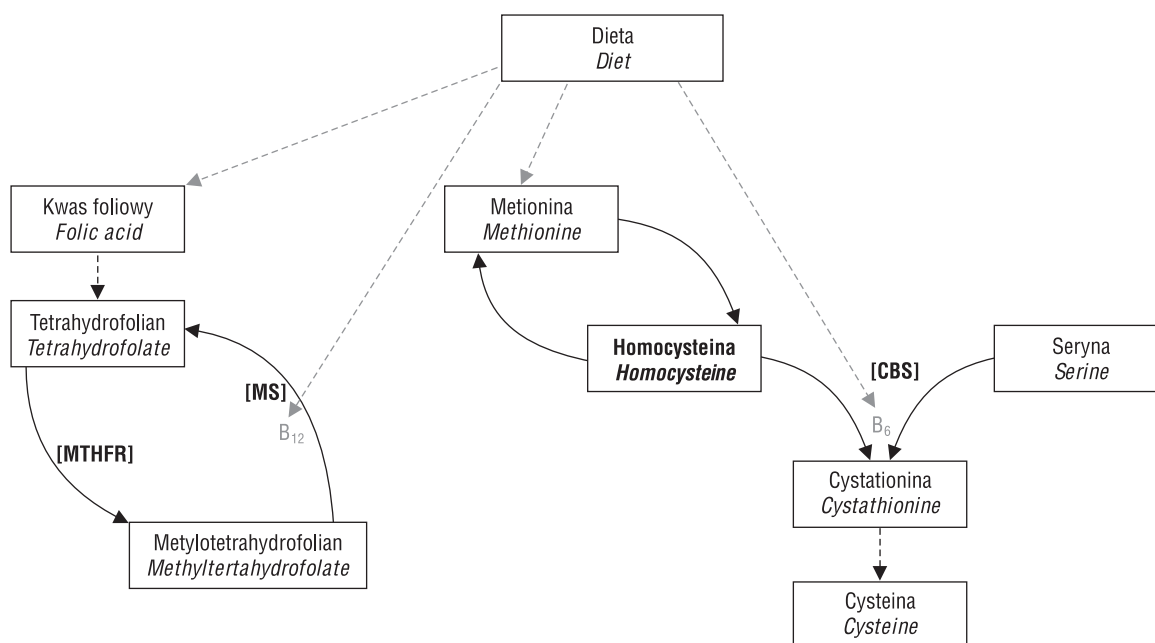
Homocysteina może również wpływać na działanie tkankowego aktywatora plazminogenu, modyfikować aktywność lipoproteiny LDL oraz powodować uwolnienie się apolipoproteiny(a) z cząstek lipoproteiny(a), czego efektem jest nasilenie procesów zakrzepowych i przyspieszenie procesu miażdżycowego poprzez uszkodzenie ściany naczyń [3, 4, 6–9, 13].

### Metabolizm homocysteiny

W metabolizmie homocysteiny główną rolę odgrywają 3 enzymy: reduktaza N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-metylenotetrahydrofolianowa (MTHFR, *metylenotetrahydrofolate reductase*),  $\beta$ -syntaza cystationinowa (CBS, *cystationine  $\beta$  syntase*) i syntaza metioninowa (MS, *metionine syntase*). Metabolizm homocysteiny zależy również od 2 witamin: B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub> jako kofaktorów (ryc. 1). W reakcji przeprowadzanej przez MS dochodzi do remetylacji homocysteiny do metioniny. Donorem grupy metylowej jest metylotetrahydrofolian, którego stężenie zależy z kolei od aktywności enzymu MTHFR. Substratem w reakcji katalizowanej przez MTHFR jest tetrahydrofolian, którego stężenie zależy od dostarczane go egzogennie kwasu foliowego. Eliminacja homocysteiny następuje w reakcji katalizowanej przez CBS. Metabolizm homocysteiny może również zachodzić przez inne ciągi metaboliczne o mniejszym znaczeniu ilościowym i tym samym diagnostycznym. Niedobór kwasu foliowego, witaminy B<sub>6</sub>, witaminy B<sub>12</sub> oraz mutacje genów MTHFR, MS, CBS mogą doprowadzić do zaburzeń ciągu metabolicznego homocysteiny, wzrostu jej stężenia we krwi i homocystynurii [4, 11, 12, 14, 15].

### Przyczyny hiperhomocysteinemii

Podwyższenie stężenia homocysteiny we krwi może być następstwem działania czynników egzogennych lub endogennych (tab. I). Do czynników egzogennych należą głodzenie lub dieta uboga w witaminy z grupy B, alkoholizm, nadużywanie kofeiny oraz palenie tytoniu. Stężenie homocysteiny może ulec podwyższeniu w trakcie stosowania niektórych



**Rycina 1.** Metabolizm homocysteiny; główne ciągi metaboliczne homocysteiny, enzymy i odpowiadające im kofaktory zaznaczono na szaro; MTHFR — reduktaza N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-metylenotetrahydrofolianowa, CBS — β-syntaza cystationinowa, MS — syntaza metioninowa

**Figure 1.** Homocysteine metabolism; the main way of homocysteine metabolism; CBS — cystathionine-β-syntase; MTHFR — N<sup>5</sup>, N<sup>10</sup>-metylenotetrahydrofolate reductase; MS — methionine syntase

**Tabela I. Przyczyny hiperhomocysteinemii**

**Table I. Causes of hyperhomocysteinemia**

**I. Przyczyny egzogenne**  
**External causes**

1. Niedobór witamin:  
*Vitamin deficiency:*

- witamina B<sub>6</sub>  
*vitamin B<sub>6</sub>*
- witamina B<sub>12</sub>  
*vitamin B<sub>12</sub>*
- kwas foliowy  
*folic acid*

2. Choroby przewlekłe:  
*Chronic diseases:*

- przewlekła niewydolność nerek  
*chronic renal failure*
- niedoczynność tarczycy  
*hypothyroidism*
- łuszczyca  
*psoriasis*
- nowotwory złośliwe  
*carcinomas*

3. Leki:  
*Drugs:*

- przeciwpadaczkowe (fenytoina, karbamazepina)  
*antiepileptic (phenytoin, carbamazepine)*
- metotreksat  
*methotrexate*
- tlenek azotu  
*nitric oxide*

**II. Przyczyny endogenne**  
**Internal causes**

1. Niedobór enzymów:  
*Enzyme deficiency:*

- β-syntaza cystationinowa (CBS)  
*cystathionine β-syntase*
- reduktaza N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-metylenotetrahydrofolianowa (MTHFR)  
*N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-metylenotetrahydrofolate reductase*
- transmetylaza N<sup>5</sup>-metylotetrahydrofoliano-  
-homocysteinowa (MS)  
*methionine syntase*

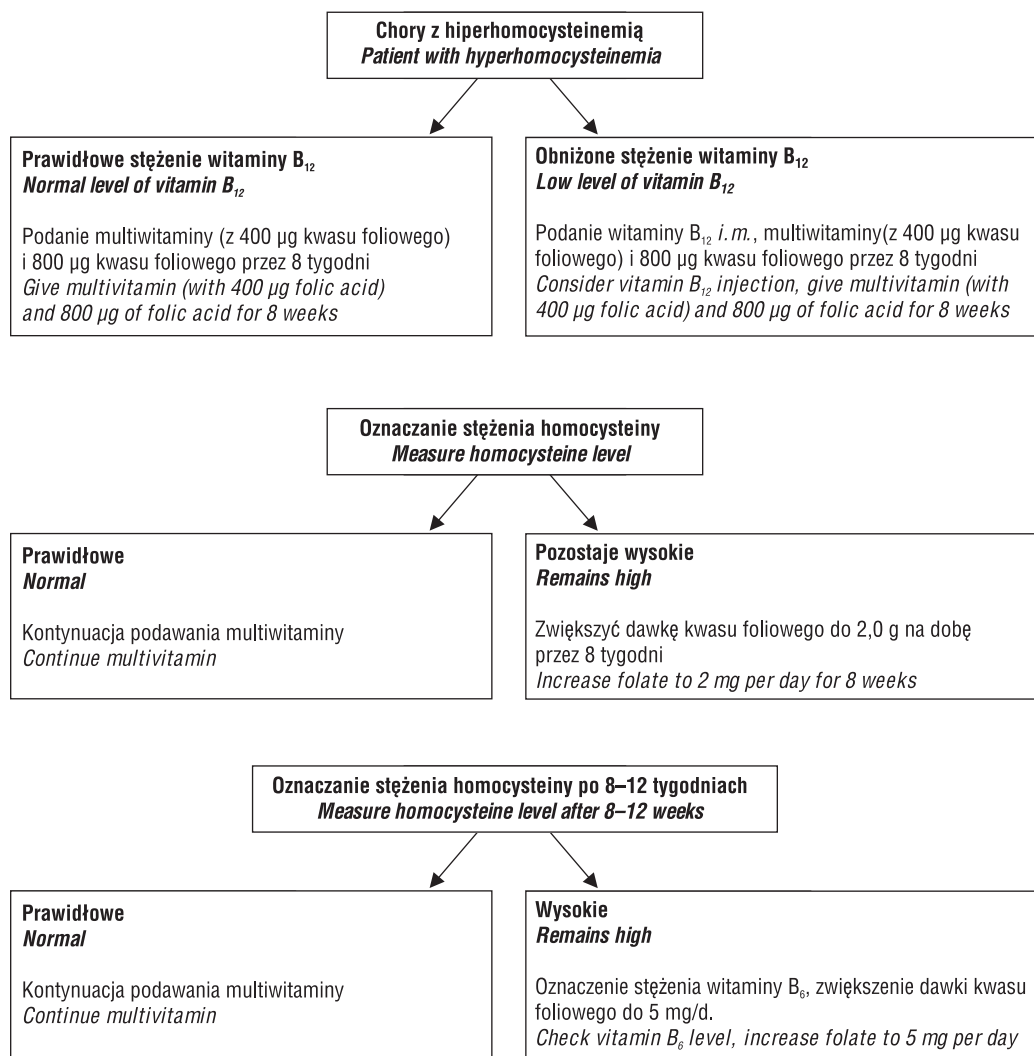
leków, na przykład metotreksatu — inhibitora reduktazy dihydrofolianowej, leków przeciwpadaczkowych — fenytoiny, karbamazepiny, antagonistów kwasu foliowego, lewodopy oraz w trakcie niektórych chorób, na przykład nowotworów złośliwych, niedoczynności tarczycy [2, 5, 6, 8, 9, 12, 13].

Główną przyczyną endogenną hiperhomocysteinemii są mutacje w genach kodujących główne enzymy ciągu metabolicznego homocysteiny MTHFR, MS, CBS i/lub obniżenie aktywności tych enzymów (tab. I). Najczęściej występującą mutacją genu MTHFR jest zamiana cytozyny na tyminę

w pozycji 677.; mutację tę znajduje się w znacznie niższym odsetku u osób zdrowych. W przypadku genu kodującego CBS najczęściej obserwowane mutacje dotyczą kodonów: 278, 307 i 833. Znajduje się również liczne mutacje w sekwencjach niekodujących genu. Przyczyną obniżonej aktywności enzymów może być brak odpowiednich kofaktorów: witaminy B<sub>12</sub> dla MS oraz B<sub>6</sub> dla CBS, a także substratów — tetrahydrofolianu dla MTHFR. W związku z tym, w celu określenia przyczyny podwyższonego stężenia homocysteiny we krwi oraz wprowadzenia odpowiedniego leczenia przyczynowego, niezbędne jest połączenie diagnostycznych metod biochemicznych z analizą genów kodujących enzymy uczestniczące w metabolizmie homocysteiny na poziomie molekularnym [11, 14, 15].

### Homocysteina a udar mózgu

Wyniki wielu badań potwierdzają znamienne statystyczny wzrost stężenia homocysteiny u chorych z udarem mózgu (> 14 umol/l) [5, 12, 16]. Częstość hiperhomocysteinemii u osób z udarem mózgu określa się na 19–42%. W badaniach Tan i wsp. [10] prowadzonych u chorych w młodym wieku (< 50 rż.) z pierwszym w życiu udarem mózgu wykazano znacznie podwyższone stężenie homocysteiny oraz obniżone stężenie witaminy B<sub>12</sub> w grupie chorych w porównaniu z grupą kontrolną. Hiperhomocysteinemia była szczególnie zaznaczona u chorych z udarem w następstwie zmian miażdżycowych w dużych naczyniach (*large-artery stroke*). W badaniach Madonny i wsp. [9] wykazano podwyższone stężenie homocysteiny u cho-



Rycina 2. Postępowanie u chorych z hiperhomocysteinemią według Fallest-Strobl [5]

Figure 2. Algorithm for the management of patients with hyperhomocysteinemia according to Fallest-Strobl [5]

rych w młodym wieku z udarem mózgu w porównaniu z grupą kontrolną ( $p = 0,004$ ). Nie potwierdzono natomiast tła genetycznego hiperhomocysteinemii, chociaż wyższe stężenia homocysteiny stwierdzano u chorych z mutacją TT genu MTHFR niż w grupie kontrolnej. Z kolei metaanaliza badań obserwacyjnych wykazała, że u osób zdrowych stężenie homocysteiny jest najwyższym umiarkowanym, niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu [3]. Badania oceniające wpływ mutacji genetycznych warunkujących wzrost stężenia homocysteiny na ryzyko wystąpienia chorób układu naczyniowego, w tym udaru mózgu, pomogą wskazać, czy wzrost stężenia homocysteiny w surowicy wiąże się przyczynowo z zaburzeniami genetycznymi. Podwyższone stężenie homocysteiny można obniżyć przez suplementację witamin z grupy B oraz kwasu fo-

liowego [5–8]. Propozycję takiego leczenia według Fallest-Strobl i wsp. przedstawiono na rycinie 2. Autorzy ci uważają, że leczenie za pomocą 200 mg kwasu foliowego na dobę powinno zmniejszyć stężenie homocysteiny już w okresie około 4 tygodni i całkowicie go wyrównać po około 8 tygodniach podawania. U osób ze szczególnie wysokimi stężeniami homocysteiny oraz u chorych z grupy wysokiego ryzyka (z zaburzeniami genetycznymi) dawki kwasu foliowego powinny się zwiększać, niekiedy nawet do 2, a nawet 5 mg na dobę, a jednocześnie należy podać witaminy B<sub>12</sub> i B<sub>6</sub> [5].

Ocena stężenia homocysteiny u osób z chorobami naczyniowymi, w tym u chorych z udarem mózgu, w istotny sposób pogłębia medyczną wiedzę o etiologii i mechanizmach udarów mózgu oraz umożliwia wdrożenie przyczynowego leczenia i zapobiegania udarom mózgu.

### Piśmiennictwo

- Ryglewicz D.: Czynniki ryzyka w udarach mózgu. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 1994, 5, 33–40.
- Adamkiewicz B.: Hyperhomocysteinemia a ryzyko udaru mózgu. *Aktualności Neurologiczne* 2002, 2, 3, 236–244.
- Zespół współpracy w badaniach nad homocysteiną. Homocysteina a ryzyko choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu. Metaanaliza. *JAMA* (wyd. pol.) 5, 5, 210–219.
- Palasik W.: Homocysteina — czynnik ryzyka występowania niedokrwinnego udaru mózgu. *Postępy Nauk Medycznych* 2001, 14, 3–4, 18–20.
- Fallest-Strobl P., Koch D.D., Stein J.H. i wsp.: Homocysteine: a new risk factor for atherosclerosis. *AFP* 1997, 56, 6, 1551–1560.
- Kaletha K., Chodorowski Z., Sein-Anand J. i wsp.: Homocysteina jako czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy. *Przegląd Lekarski* 2000, 57, 10, 591–595.
- Naruszewicz M.: Czy homocysteina zostanie cholesterol XXI wieku? *JAMA* (wyd. pol.) 2003, 5, 11–12, 572–573.
- Bjorkegren K., Svardsudd K.: Serum cobalamin, folate, methylmalonic acid and total homocysteine as vitamin B<sub>12</sub> and folate tissue deficiency markers amongst elderly Swedes — a population — based study. *Journal of Internal Medicine* 2001, 249, 423–432.
- Madonna P., de Stefano V., Coppola A. i wsp.: Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke* 2002, 33 (1), 51.
- Choon-Kiat Tan N., Venketasubramanian N., Mei-Saw S., Tjoei-Lian Tjia H.: Hyperhomocysteinemia and risk of ischemic stroke among young Asian adults. *Stroke* 2002, 33, 1956.
- Markus H.S., Ali N., Swaminathan R. i wsp.: A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1997, 28, 1739–1743.
- Prasad K.: Homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease. *International Journal of Angiology* 1999, 8, 76–78.
- Idzior-Waluś B., Cieślak G.: Przewlekłe powikłania cukrzycy a homocysteina. *Przegląd Lekarski* 2000, 57, 12, 732–735.
- Fletcher O., Kessling A.M.: MTHFR association with arteriosclerotic vascular disease? *Hum. Genet.* 1998, 103, 11–21.
- Kelly P.J., Rosand J., Kistler J. i wsp.: Homocysteine, MTHFR-677C/T polymorphism and risk of ischemic stroke. *Neurology* 2002, 59, 529–536.
- Shimizu H., Kiyohara Y., Kato I. i wsp.: Plasma homocysteine concentrations and the risk of subtypes of cerebral infarction. *Cerebrovascular Diseases* 2002, 13, 1, 9–15.