

HOMOSİSTEİN VE SEREBRAL VASKÜLER HASTALIKLAR

HOMOCYSTEIN AND CEREBRAL VASCULAR DISEASE

M. Kemal DEMİRKIRKAN

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D, AFYON

ÖZET:Endüstriyel toplumlarda ölüm ve sakatlığın önde gelen nedeni aterosklerozdur. Hipertansiyon, Diabetes Mellitus, Hiperkolesterolemi, sigara içimi, ileri yaş bilinen risk faktörlerinin yanında son yıllarda yüksek serum homosistein düzeylerinin ateroskleroz için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir. İnme ve Alzheimer gibi değişik nörolojik hastalıklarla yüksek homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiden gittikçe artan oranlarda bahsedilmektedir. Yüksek Homosistein düzeylerinin serebral, koroner ve periferik arterlerde ateroskleroza yol açtığı hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarla gösterilmekle birlikte, Homosistein'in kardiyovasküler hastalığa yol açma mekanizması tam olarak anlaşılamamış, pek çok teori ortaya atılmıştır. Homosistein diyetle alınan metionin'in metabolizması sırasında ortaya çıkar. Metionin metabolizması sırasında değişik enzimler rol alırken, Vitamin B12, Vitamin B6 ve Folik asit gibi vitaminler kofaktör olarak görev alır. Bu vitaminler ile serum homosistein düzeyleri arasında ters ilişki gösterilmiştir. Bu makalede aterosklerotik risk faktörü olarak Homosistein ve hiperhomosisteinemi tedavisindeki son gelişmeler gözden geçirilmiştir.

[Anahtar Kelimeler: homosistein, ateroskleroz, inme, tedavi]

ABSTRACT:Atherosclerosis is the leading cause of mortality and morbidity in industrialized countries. Elevated plasma homocystein levels have been reported to be an independent risk factor for the atherosclerosis besides the wellknown risk factors like hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, smoking and advanced age. Elevated plasma homocystein levels have been observed in patients with stroke and Alzheimer disease. Although the association between high levels of homocysteine and atherosclerosis of cerebral, coronary and peripheral arteries, the mechanism how homocysteine contributes to cardiovascular disease is still obscure. Homocysteine is derived from the metabolism of dietary methionine. Different enzymes play role in methionine metabolism and Vit B12, Vit B6 and folic acid function as cofactors. The inverse relationship between these vitamins and plasma homocystein levels has been shown previously. In this paper recent advances in the treatment of hyperhomocysteinemia and the role of homocysteine in the development of atherosclerosis have been reviewed.

[Key Words: homocystein, atherosclerosis, stroke, treatment]

HOMOSİSTEİN VE SEREBRAL VASKÜLER HASTALIKLAR

Son dönemde inme, Alzheimer hastalığı ve depresyonun da içinde bulunduğu değişik nörolojik sorunlarla serum Homosistein (Hms)

düzeyleri arasında karşılıklı ilişkiler bildirilmektedir. Yüksek serum Hms düzeyleri ile periferik vasküler hastalıklar, iskemik kalp hastalığı ve inme gelişimi arasında bir ilişkinin bulunduğu gösterilmiştir (1,2,3).

Hms insan vücudunda üretilen ve pek çok maddenin yapımında kullanılan, sülfür içeren bir amino asittir. Beslenme ile alınan metionin'in metabolizması sırasında ara ürün olarak oluşmaktadır. Hücresel Hms metabolizması, metionin'in kullanılabilirliğine, Hms'nin metionine remetilasyonu ve sistein'e transülfürasyonuna bağlıdır. Birçok vitamin metionin ve Hms metabolizmasında kofaktör ve substrat fonksiyonu görmektedir. Folik asit ve siyanokobalamin (Vitamin B12) metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve metionin sentetaz enzimleri tarafından katalize edilen metabolik yollarda düzenleyici olarak görev alırlar. Pridoksın ise sistationin B-sentaz için kofaktördür. Pek çok çalışmada serum Hms düzeyleriyle serum folik asit, vitamin B6 (Vit. B6) ve vitamin B12 (Vit. B12) düzeyleri arasındaki ters ilişki gösterilmiştir (4-6). Selhub ve Jacques yaşlı popülasyonun %40'ında folat eksikliği ve subnormal folat seviyesi olan hastaların % 84'ünde Hms düzeylerinde yükselme saptadılar (6).

Tokluk Hms düzeyleri çok değişken sonuçlar verebildiği için Hms düzeyleri açlık durumunda ölçülmelidir. Normal açlık plazma Hms düzeyleri 5-15 mmol/L'dir. 16-30 mmol/L ise hafif, 31-100 mmol/L ise orta, >100 mmol/L ise yüksek homosisteinemi düzeylerinden bahsedilmektedir (7).

Yüksek Hms düzeylerinin klinik aterosklerotik vasküler hastalıklarla bir risk faktörü olarak ilişkili olduğu giderek daha iyi gösterilmektedir. Hms ile ilişkili aterojenik olaylar endotel hasarı, bunu takip eden trombosit aktivasyonu ve trombüs formasyonu ile ilişkili gibi gözükmektedir. Yüksek Hms düzeyleri genetik olarak kalıtılan hastalıklar sonucu ortaya çıkabileceği gibi beslenme ile yetersiz alım ya da metabolizmasında rol oynayan maddelerin eksikliği sonucu da gelişebilir. Hipotiroidizm, böbrek fonksiyon bozukluğu, sistemik lupus eritamatozus, nikotinik asit, teofilin, metotraksat ve L-Dopa gibi ilaç tedavileri sırasında yüksek homosistein düzeyleri saptanabilir (8).

Homosistinüri klinik ve biyokimyasal olarak farklı 3 ayrı antiteden oluşan genetik bir

hastalıktır. Sistation sentetaz eksikliği kan ve idrarda artmış metionin ve Hms düzeylerinin saptandığı, otozomal resesif kalıtılan en sık rastlanan formudur (9-12). Bu enzimin geni 21 q üzerinde lokalize edilmiştir. Sistationin sentetaz eksikliği nadir gözlenir (1/200.000). Homozigotlarda enzim aktivitesi %1-5 arasındayken heterozigotlar genellikle klinik olarak korunmuştur ve enzim aktivitesi %40-60 arasındadır. Klasik homosistinüri fenotipli çocuklarda oküler, vasküler, iskelet ve sinir sistemi anomalileri gözlenir. Vasküler endotelin zedelenmesi sonucunda aterosklerozu hızlandırarak arteriel tromboz, myokard infarktüsü ve inme gelişimine neden olur (41). Etkilenen bireylerde marfanoid görünüm, lens dislokasyonu ve kognitif etkilenme saptanabilir. Malar rash ve livedo retikularis bazı hastalarda gözlenmektedir. Bu özellikler gözlenebilmekle birlikte hastalık için karakteristik değildir (13). Sistation sentetaz eksikliğinin heterozigot şekli genel popülasyonun 1/70 ile 1/200'ünde görülür ve serum Hms'deki ılımlı bir yükselme ile birlikte dir. Metionin sentetaz enzim aktivitesi Tip II Homosistinüri hastalarda düşük saptanmıştır. Bu formda mental retardasyon ve şizofreni sıktır. Lens ektopisi saptanmaz. Tip III Homosistinüride Metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi eksiktir.

YÜKSEK HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ VE SEREBRAL VASKÜLER HASTALIKLAR

İlk kez 33 yıl önce Mc Cully, plazma Hms düzeyi ile aterosklerotik vasküler hastalıklar arasındaki ilişkiye dikkat çekerek hiperhomosisteineminin (Hpr-Hms) aterosklerotik hastalıklarla sonuçlandığını bildirmiştir (14). Şiddetli Hpr-Hms'li hastalarda myokard infarktüsü, inme ve pulmoner embolizm gibi vasküler patolojiler sonucu yüksek sıklıkta erken ölümler saptanmıştır (1). Artmış kan Hms düzeylerinin homosistinürik çocuklarda arteriel ve venöz tromboembolizm riskini artırdığı ifade edilmektedir (1-3). Kang ve Wong hafif ve orta Hms bulunan hastalarda %12 ile % 47 arasında koroner, serebral ve

oklüsif periferik arteriel hastalık saptandığını bildirmişlerdir (7). Tan ve Venketasubramanian Asyalı yetişkinlerde Hpr-Hms'in iskemik inme için bağımsız risk faktörü olduğu ve büyük arter inmelerinde Hpr-Hms'nin proaterojenik etkisi nedeniyle inme riskini artırdığı sonucuna vardılar (15). Benzer şekilde Kuzey İrlanda da yapılan vaka-kontrollü bir çalışmada yüksek Hms düzeyleriyle inme, vasküler demans ve Alzheimer hastalığı arasındaki ilişki vurgulanmaktadır (16). Son dönemde Kelly ve ark. 1487 hastayı içeren bir meta-analizde orta ve yüksek Hpr-Hms ile iskemik inme arasındaki ilişki olduğunu bildirmişlerdir (17).

Genç hastalarda orta homosisteinemi ile birlikte serebrovasküler hastalık gözlenmesinin genetik olma olasılığı fazlayken, yaşlı hastalarda homosisteinemi genellikle edinselidir (18). Artmış plazma Hms düzeylerinin özellikle yüksek serum kolesterol düzeyleri, yüksek kan basıncı ve sigara içimi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında ateroskleroz için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir (19). Homosisteinemi'li hastalardaki beyin infarktılarında büyük intrakranial damarlarda ateromatöz oklüzyon gözlenmektedir (1). Bu damarlarda tipik aterosklerotik değişiklikler; fibröz plaklar, medial fibrosiz ve internal elastik laminada kesintiler gözlenmiştir (14). Vaka kontrollü çalışmalarda iskemik inmeli % 30 hastanın plazma Hms düzeyleri aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı bireylere kıyasla en az 1.5 kat yüksek saptanmıştır (9,20,21).

Malinow ve Nieto Hms değerleriyle, karotik arter intima media kalınlığı arasında birliktelik saptadıkları çalışmada, hafif yüksek Hms (> 10.5 mmol/L) düzeyleri saptanan asemptomatik yetişkinlerdeki karotik intimal kalınlığı, plazma Hms düzeyi < 5.88 mmol/L olan hastalara kıyasla artmış olarak saptamışlardır (22). Aynı çalışmada serum Hms düzeyleri 14-16 mmol/L arasında olan yaşlı hastalarda, < 10 mmol/L altında olanlara kıyasla stroke riski 2.8 kat artmış risk belirtilmektedir. Sen ve ark.'nın inme ve geçici iskemik ataklı hastalarda yaptıkları klinik

çalışmada artmış Hms düzeyleriyle aortik aterom progresyonu arasında ilişki bildirilmiştir (23).

Vasküler hastalıklar ile Hms düzeyleri arasındaki ilişkiyle ilgili olarak birçok mekanizma öne sürülmüştür. Homozigot sistationin B sentetaz enzimi eksikliği sonucu olan ciddi Hpr-Hms'lilerde Tromboxan-A2'nin arttığı gözlenmiştir (24). Homosistinüri'li hastalarda Hpr-Hms'nin derecesi ile ilgili olarak protein-C düzeyinde önemli derecede azalma saptanmıştır (25). *In vitro* çalışmalarda Hpr-Hms'nin düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidasyonunu indüklediği ve serbest radikal oluşumunu artırdığı gösterilmiştir (26,27). Hms'in endotel hücreleri üzerindeki toksik etkisi (28) trombosit adezyonunda artışa (29), faktör V'in aktivasyonuna (30), doku plazminojen aktivatör aktivitesinin modülasyonuna (31) ve heparan sülfat ekspresyonunun supresyonuna (32) yol açabileceği ve bu etkileri ile venöz ve arteriel oklüsif hastalıklara yol açabileceği bildirilmiştir (33).

TEDAVİ

Ateroskleroz için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilen yüksek Hms değerlerinin Folat, Vit B6 ve Vit B 12 verilmesiyle düşürülebilmesi dikkate alındığında aterosklerozun önlenilebilir bir nedenine karşı standart tedavi stratejilerinin geliştirilmesi önem kazanmaktadır (8).

Multivitamin kullanan kişilerde kullanmayanlara oranla koroner arter hastalığı prevalansı düşmektedir (34). Rimm ve Willet 80820 kadın hastada yaptıkları 14 yıl takipli prospektif çalışmada, haftada 4-7 kez multivitamin kullanan kadınlarda, kullanmayanlara kıyasla ölümcül ve ölümcül olmayan koroner arter hastalığı riskinin düştüğünü saptadılar (35).

0.2-15 mg/d arasındaki folik asit dozlarının, toksisiteye yol açmadan plazma Hms düzeylerinin düşmesini sağladığı gösterilmiştir (36). Oniki klinik çalışmanın meta analizinde 0.5-5.7 mg/gün folik asit verilmesinin Hms düzeylerini %25 düşürdüğü, bu tedaviye 0.02-1 mg/gün Vit B12 eklenmesinin ilave olarak % 7

düşmeye neden olduğu gösterilmiştir (37). Plasebo kontrollü bir çalışmada folik asit (0,65 mg/dl), Vit B6 (10 mg/dl) ve Vit B12 (0,4 mg/dl) içeren kombinasyon tedavisiyle hafif ve orta Hpr-Hms'li hastalarda Hms düzeylerinde belirgin düşme saptanmıştır (38). Ortalama 5 yıl takipli bir çalışmada karotik doppler ultrasonografide plak saptanan hastalardaki progresyon hızının yüksek doz folik asit (2,5-5 mg/gün) ile birlikte pridoksin ve Vit B12 verilmesiyle azaldığı gösterilmiştir (34). Sato ve ark'nın iskemik inmeli hastalarda yaptıkları vaka kontrollü çalışmada, plazma Hms düzeylerinin kombine Vit B12-Folik asit alan hastalarda tek tek Vit B12 ve Folik asit alan hastalara kıyasla belirgin olarak daha fazla düştüğü gösterilerek, kombine tedavinin iskemik inmeli hastaların sekonder korunmasında etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (39). Amerikan Kalp Akademisi yüksek Hms düzeylerinin düşürülmesinde uygun diet düzenlemesinin yanısıra 0,4 mg folik asit, 2 mg Vit B6 ve 6 mikrogram Vit B12 tedavisi önermektedir (8). Tekrarlanan dozlarda vitamin eklenmesine rağmen bazal Hms düzeyi düşürülemeyen hastalarda tedaviye 3 gr/gün betain eklenebilir (40). Betain Hms'in metionin'e dönüşümünde folik asite metil verici olarak bir alternatif sunan, ezimatik remetilasyonda rol oynayan metil grubu donörüdür (1).

Sonuç olarak; epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda yüksek serum Hms düzeyleriyle kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. Yüksek serum Hms düzeylerinin düşürülmesiyle klinik ateroskleroz progresyonunun yavaşladığı yönündeki çalışmalar gözönüne alındığında, serebrovasküler hastalığı olanlarda diğer risk faktörleri olsun ya da olmasın serum Hms, Vit B12 , Vit B6 düzeylerine bakılmalı ve diyet düzenlemesi ile birlikte gerekli tedavi başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Mudd SH, Levy HL. Disorders in transsulfuration. In Scriver C. Beaudet AL: The Metabolic and Molecular Basis of Metabolic Disease. P.1279-1327, 1995.
- 2- McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis*, 22: 215-227, 1975.
- 3- Refsum H, Ueland PM. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann. Rev. Med*, 49: 31-62, 1998.
- 4- Kang SS, Wong PWK. Homocysteinemia due to folate deficiency. *Metabolism*, 36: 458-462, 1987.
- 5- Robinson K, Arheart K. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations risk factors for stroke, peripheral vascular disease and coronary artery disease European COMAC Group. *Circulation*, 97: 437-443, 1998.
- 6- SelhubJ, Jacques PF. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in a elderly population. *JAMA*, 270: 2693-2698, 1993.
- 7- Kang SS, Wong PWK. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann. Rev. Nutr*, 12: 279-298, 1992.
- 8- Rene Malinow, Andrew G. Homocysteine, Diet, and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 99: 178-182, 1999.
- 9- Boers JH. Hyperhomocysteinemia: a newly recognized risk factor for vascular disease. *Neth. J. Med*, 45: 34-39, 1994.
- 10- Coull BM, Malinow MR. Elevated plasma homocysteine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke*, 21: 572-579, 1990.
- 11- Di Minno G, Davi G. Abnormally high thromboxane biosynthesis in homozygous homocystinuria. *J. Clin Invest*, 92: 1400-1406, 1993.
- 12- Fryer RH, Wilson BD. Homocystein, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb*, 13: 1327-1332, 1993.
- 13- Henry J Barnett, J.P. Mohr, Bennett M. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Churchill Livingstone. 3 ed. p.970-971, 1998.

- 14- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*, 56: 111-128, 1969 (abstract).
- 15- Tan NC, Venketasubramanian N. Hyperhomocysteinemia and risk of ischemic stroke among Asian adults. *Stroke*, 33: 1956-1962, 2002.
- 16- Mallroy SP, Dynan KB, Lawson JT. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. *Stroke*, 33: 2351-2356, 2002.
- 17- Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP. Homocysteine, MTHFR 677-->T polymorphism, and risk of ischemic stroke: result of a meta-analysis. *Neurology*, 27: 529-536, 2002.
- 18- Henry J Barnett, J.P. Mohr, Bennett M. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Churchill Livingstone. 3 ed. p.142-143, 1998.
- 19- Nygard O, Vollset SE. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*, 274: 1526-1533, 1995.
- 20- Boers GHJ, Trijbells FJM. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Engl J Med*, 313: 709-712, 1985.
- 21- Brattstrom LE, Israelson B. Folic acid –an innocuous means to reduce plasma homocysteine. *Scand J Clin Lab. Invest*, 48: 215-224, 1988.
- 22- Malinow MR, Nieto FJ. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*, 87: 1107-1112, 1996.
- 23- Sen S, Oppenheimer SM, Lima J. Risk factors for progression of aortic atheroma in stroke and transient ischemic attack patients. *Stroke*, 33: 930-935, 2002.
- 24- Di Minno G, Davi G. Abnormally high thromboxane biosynthesis in homozygous homocystinuria. *J. Clin Invest*, 92: 1400-1406, 1993.
- 25- Coppola A, Albsinni R. Platelet and monocyte variables in homocystinuria due to cystathionine synthase deficiency. *Haematologia*, 82: 189-90, 1997.
- 26- Heinicke JW, Rosen H. The role of sulfur-containing amino acids in superoxide production and modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 262: 10098-103, 1987.
- 27- Parthasarathy S. Oxidation of low-density lipoprotein by thiol compounds leads to its recognition by the acetyl LDL receptor. *Biochim Biophys Acta*, 917: 337-340, 1987.
- 28- Blann AD. Endothelial cell damage and homocysteine. *Atherosclerosis*, 94: 89-91, 1993.
- 29- Stamler JS, Osborne JA. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and relaxed oxides of nitrogen. *J Clin Invest*, 91: 308-318, 1993.
- 30- Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J. Clin Invest*, 77: 1909-16, 1986.
- 31- Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest*, 91: 2873-79, 1993.
- 32- Nishinaga M, Ozawa T. Homocysteine, thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells. *J. Clin. Invest*, 92: 1381-1386, 1993.
- 33- Fermo I, D'Angelo VS. Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease. *Ann Intern. Med*, 123: 747-753, 1995.

- 34- Graham IM, Daly LE. Plasma Homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. JAMA, 17: 989-995, 1997.
- 35- Rimm EB, Willett WC. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. JAMA, 279: 359-364, 1998.
- 36- Brattstrom L. Vitamins as homocysteine-lowering agent. J Nutr, 126: 1276-1280, 1996.
- 37- Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists Collaboration. BMJ, 316: 894-898, 1998.
- 38- Ubbink JB, Becker PJ. Results of B-vitamin supplementation study used in a prediction model to define a reference range for plasma homocysteine. Clin Chem, 41: 1033-37, 1995.
- 39- Sato Y, Kaji M, Kondo I. Hyperhomocysteinemia in Japanese patients with convalescent stage ischemic stroke: effect of combined therapy with folic acid and mecobalamine. J Neurol Sci, 15: 65-68, 2002.
- 40- Wilcken DE, Wilcken B. Homocystinuria: the effects off betaine in the treatment of patients not responsive to pyridoxine. N Engl J Med, 309: 448-53, 1983.

Yazarlar:

M.K. DEMİRKIRKAN:Yrd. Doç. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi, Nöroloji A.D., Afyon

Yazışma Adresi:

Uz. Dr. M. Kemal DEMİRKIRKAN
AKÜ Ahmet Necdet Sezer Uygulama ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği
Tel: 0 532 382 77 13
e-mail: kemaldem@turk .net