

CZY NADUŻYWANIE ALKOHOLU PROWADZI DO ZABURZEŃ METABOLIZMU HOMOCYSTEINY?

Ewa Kopczyńska¹, Magdalena Lampka¹, Lech Torliński^{1,2},
Marcin Ziółkowski³

¹ Katedra i Zakład Patobiochemii i Chemii Klinicznej Akademii Medycznej w Bydgoszczy,

² Katedra i Zakład Biochemii Klinicznej Akademii Medycznej w Poznaniu,

³ Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego Akademii Medycznej w Bydgoszczy

DOES ALCOHOL ABUSE LEAD TO DISORDERS OF HOMOCYSTEINE METABOLISM?

ABSTRACT – Homocysteine is metabolized by one of the two pathways: remethylation and transsulphuration. In the remethylation cycle vitamin B₁₂ and folic acid are essential coenzymes. Elevated blood homocysteine concentrations have been observed in patients with nutritional deficiencies of vitamin B₁₂ and folate. Hyperhomocysteinemia in alcohol abusers may result from malnutrition and disorders of intestine absorption.

Folic acid and vitamin B₁₂ have different effects upon plasma homocysteine concentration. Hyperhomocysteinemia correlates best with folic acid deficiency. A supplementation of folates effectively decreases high homocysteine concentration.

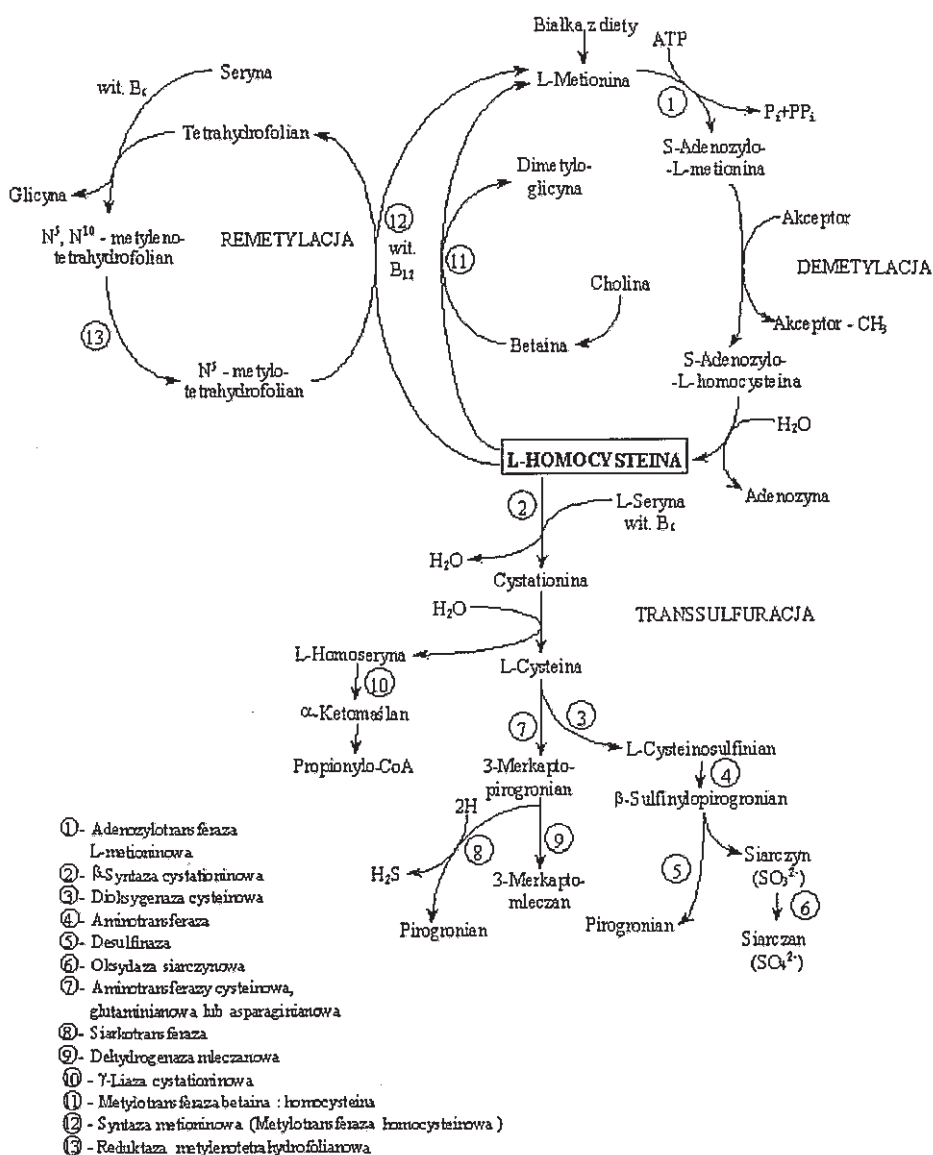
Key words: alcohol abuse, homocysteine.

Metabolizm homocysteiny

Homocysteina zajmuje szczególne miejsce w przemianie aminokwasów siarkowych. Nie może ona być wbudowana w strukturę białek, stanowi natomiast ogniwo pomiędzy egzogenną metioniną a endogenną cysteiną, głównymi aminokwasami białek ustroju.

Proces enzymatycznego metabolizowania metioniny do cysteiny odbywa się przez demetylację, a następnie transsulfurację. Powstająca z metioniny homocysteina kondensuje z seryną w reakcji katalizowanej przez β -syntazę cystationinową, dla której koenzymem jest aktywna postać witaminy B₆ – fosforan pirydoksalu. Cystationina jest hydrolizowana do cysteiny, która jest utleniana do siarczanu, wydalanego następnie z moczem.

Drugim nie mniej ważnym mechanizmem obronnym przed nagromadzeniem homocysteiny jest jej ponowna metylacja do nietoksycznej metioniny. Donorem grupy metylowej w tym procesie jest kwas foliowy (folian), natomiast kofaktorem syntazy metioninowej – witamina B₁₂ (kobalamina).



Ryc. 1 Metabolizm homocysteiny.

Inna droga remetylacji homocysteiny jest związana z udziałem betainy, jako dawcy grupy metylowej.

Stężenie homocysteiny w osoczu zależy więc od wydolności szlaków metabolicznych, które są modyfikowane przez zmiany stężeń kwasu foliowego, witamin B₁₂ i B₆, jak i aktywność enzymów biorących udział w przemianach aminokwasów siarkowych.

Homocysteina uwolniona do osocza krąży głównie w formie utlenionej. W większości związana jest z białkami (80%), a pozostałe 20% występuje głównie w postaci dwusiarczku homocysteiny z cysteiną lub homocystyny (10, 14, 26, 36).

Klasyfikacja oraz etiologia hiperhomocysteinemii

Większość badań klinicznych opiera się na pomiarze w osoczu stężenia całkowitej homocysteiny, na którą składają się połączenia homocysteiny z białkiem, dwusiarczki homocysteiny oraz tiolakton homocysteiny (33, 34).

Stężenie homocysteiny jest zależne od wieku (obserwuje się wzrost wraz z wiekiem) oraz od płci (jest wyższe u mężczyzn niż u kobiet) (24).

Wartości prawidłowe stężenia homocysteiny w osoczu na czczo mieszczą się najczęściej w zakresie 5-15 $\mu\text{mol/l}$ (32).

Kang i wsp. (21) sklasyfikowali hiperhomocysteinemię na umiarkowaną (stęż. HCY 15-30 $\mu\text{mol/l}$), średnio zaawansowaną (stęż. HCY 31-100 $\mu\text{mol/l}$) i ciężką (stęż. HCY >100 $\mu\text{mol/l}$).

Przyczyny hiperhomocysteinemii podzielić można na następujące grupy:

1. Genetycznie uwarunkowane niedobory lub brak enzymów uczestniczących w metabolizmie metioniny: reduktazy metylenotetrahydrofolianowej, β -syntazy cystationinowej, syntazy metioninowej lub metylotransferazy betaina:homocysteina.
2. Nabyte niedobory koenzymów przemian homocysteiny: kwasu foliowego, witaminy B₁₂ i witaminy B₆.
3. Hiperhomocysteinemia wtórna w przebiegu innych chorób (np. w niewydolności nerek, w hipotyreozy, w nowotworach, m.in. piersi, jajnika, trzustki).
4. Jatrogenne (wywołane lekami, np. Metotreksat) oraz związane ze stosowaniem używek (26).

Jedną z przyczyn umiarkowanej hiperhomocysteinemii jest genetycznie uwarunkowany brak lub niedobór aktywności reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR). Jest on związany z mutacją punktową C677T genu MTHFR. Ludzie obciążeni tym błędem dobrze reagują na suplementację kwasem foliowym (2, 15, 17, 23). Innym defektem genetycznym w metabolizmie homocysteiny jest mutacja genu β -syntazy cystationinowej lub rzadziej syntazy metioninowej, czy metylotransferazy betaina:homocysteina. Pacjenci z tymi defektami dobrze reagują na leczenie pirydoksyną (4, 14, 16).

Niegenetyczne czynniki, takie jak: nieadekwatne żywienie, leki, choroby nerek, choroby endokrynologiczne i inne, często mają istotny wpływ na stężenie homocysteiny w osoczu, czyli mogą maskować fenotypową ekspresję defektu genetycznego.

Nadmierne picie alkoholu (12), spożywanie dużych ilości kawy (25) oraz palenie papierosów (35) mogą podwyższać stężenie homocysteiny we krwi. Hiperhomocysteinemia u alkoholików może wynikać ze zmniejszonej w stosunku do zapotrzebowania podaży witamin B₆, B₁₂ i kwasu foliowego lub upośledzenia wchłaniania. Istnieje odwrotna korelacja między stężeniem homocysteiny a zawartością w diecie tych witamin oraz ich stężeniami we krwi (29). Zaobserwowano, że u osób z żywieniowy-

mi niedoborami witaminy B₁₂ (13) i kwasu foliowego (9, 22) stężenie homocysteiny jest wyraźnie podwyższone.

Kwas foliowy, witamina B₁₂ i witamina B₆ różnią się swoim potencjalnym wpływem na stężenie homocysteiny w osoczu. Wydaje się, że witaminy B₆ i B₁₂ nie mają wiodącego znaczenia dla redukcji stężenia tego aminokwasu, natomiast główną rolę odgrywa kwas foliowy (10, 27).

Hiperhomocysteinemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia, podobnym do palenia papierosów i nadciśnienia tętniczego (1, 3, 7).

Hiperhomocysteinemia jako wskaźnik niedoborów witaminy B₁₂ i /lub kwasu foliowego u osób nadużywających alkoholu

Przewlekły alkoholizm prowadzi do hiperhomocysteinemii, choć mechanizm jej powstawania nadal jest niejasny. Wśród przyczyn hiperhomocysteinemii wymienia się niedobory kwasu foliowego, witaminy B₁₂ lub witaminy B₆. Badania populacyjne pokazują, że z hiperhomocysteinemią najsilniej koreluje niedobór kwasu foliowego i w większości przypadków suplementacja folianów efektywnie obniża wysokie stężenie homocysteiny. Jak sugerują Stickel i wsp. (31) przewlekłe przyjmowanie alkoholu wywołuje hiperhomocysteinemię poprzez zaburzenie metabolizmu grup jednowęglowych (metylowa, metylenowa, metenylowa, formylowa, formiminowa).

Stężenie homocysteiny w surowicy jest czułym funkcjonalnym wskaźnikiem wewnątrzkomórkowego stężenia folianów, witamin B₁₂ i B₆. Przewlekły alkoholizm zaburza przemianę grup jednowęglowych, w której powyższe witaminy są koenzymami. Jak wykazali Cravo i wsp. (12) u osób przewlekłe nadużywających alkoholu stężenie fosforanu pirydoksalu w surowicy oraz stężenie folianów w krwinkach czerwonych były niższe niż w grupie kontrolnej; natomiast średnie stężenie homocysteiny było 2 razy wyższe niż u niepijących. Te wyniki sugerują, że poprzez wpływ na metabolizm kwasu foliowego lub witaminy B₆, przewlekłe przyjmowanie alkoholu może zaburzać przemiany homocysteiny na drodze transmetylacji lub transsulfuracji.

Metabolizm homocysteiny odbywa się na drodze metylacji oraz transsulfuracji. Podczas metylacji homocysteina otrzymuje grupę metylową od N-5-metylotetrahydrofolianu, koenzymem w tych przemianach jest witamina B₁₂. Podczas transsulfuracji, homocysteina kondensuje z seryną tworząc cystationinę w reakcji katalizowanej przez β-syntazę cystationinową, kofaktorem tej reakcji jest fosforan pirydoksalu. Zatem niedobory pokarmowe jednej z tych witamin, jako konsekwencja przewlekłego spożywania alkoholu, mogą prowadzić do zaburzeń metabolicznych i prawdopodobnie do hiperhomocysteinemii. Te metaboliczne zakłócenia mogą pełnić istotną rolę w patogenezie chorób organicznych towarzyszących przewlekłemu alkoholizmowi (11).

Całkowite stężenie homocysteiny we krwi może być uwarunkowane genetycznie lub środowiskowo, poprzez takie substancje jak: foliany, witaminy B₁₂ i B₆. Ujemną korelację pomiędzy stężeniem kwasu foliowego i witaminy B₁₂ a stężeniem homocysteiny u obu płci stwierdzili Simon i wsp. (30). Natomiast tylko u mężczyzn wykazano związek między ilością spożywanego alkoholu a stężeniem homocysteiny. 40% badanych z umiarkowaną hiperhomocysteinemią miało obniżone stężenie kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, natomiast 17% badanych charakteryzowało się obniżonym stęże-

Czy nadużywanie alkoholu prowadzi do zaburzeń metabolizmu homocysteiny?

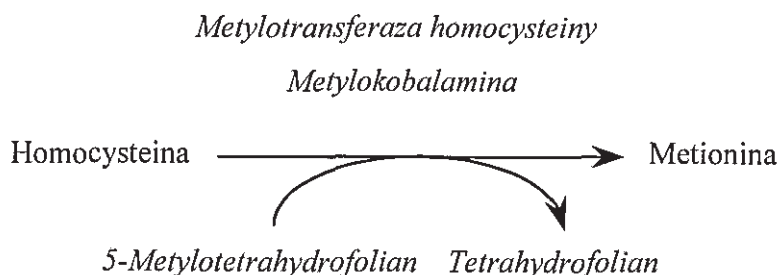
niem obu witamin. U kilkunastu procent badanych zaobserwowano podwyższone stężenie kwasu foliowego i/lub witaminy B₁₂. Powyższe wyniki dowodzą, że foliany i witamina B₁₂ są najważniejszymi czynnikami odpowiedzialnymi za stężenie homocysteiny, natomiast predyspozycja genetyczna tylko w 5% jest przyczyną hiperhomocysteinemii.

W prowadzonych przez Curtis i wsp. (13) badaniach wykazano, że wyższym stężeniem homocysteiny w surowicy towarzyszyły podwyższone wartości MCV oraz obniżone stężenie kwasu foliowego w krwinkach czerwonych, natomiast nie stwierdzono takiej zależności pomiędzy homocysteiną a stężeniem witaminy B₁₂ w surowicy.

Najczęstszymi przyczynami makrocytozy obok nadużywania alkoholu (MCV zwykle nie przekracza 115 fl) są: znaczna retikulocytoza, obturacyjne i mięszone choroby wątroby (MCV zwykle nie przekracza 115 fl) oraz leki, np. antymetabolity kwasu foliowego czy leki przeciwdrgawkowe. Wzrost wartości MCV > 120 fl jest zwykle spowodowany niedoborem kobalaminy (witamina B₁₂) w surowicy. Innymi użytecznymi wskaźnikami w diagnostyce niedoborów witaminy B₁₂ są podwyższone stężenia kwasu metylomalonowego i homocysteiny w surowicy (28).

U osób nadużywających alkoholu makrocytoza nie musi być związana z niedoborem witaminy B₁₂ lub folianów. Przypuszcza się, że jest ona spowodowana toksycznym wpływem aldehydu octowego na erytroblasty. Prawdopodobnie aldehyd octowy powstaje miejscowo, na skutek utleniania etanolu przez makrofagi szpiku kostnego. Wartości MCV powracają do normy w ciągu 2-3 miesięcy po zaprzestaniu picia dużych ilości alkoholu. U różnych osób ilości spożywanego alkoholu, które są w stanie wywołać makrocytozę różnią się znacznie. Podwyższone wartości MCV stwierdza się jedynie u ok. 35% osób, które spożywają 100-800 g alkoholu na dobę. Choć niektóre osoby uzależnione długotrwale od alkoholu cierpią na niedobór folianów z powodu niedostatecznej ich podaży w diecie, to jednak u większości nigdy nie dochodzi do niedokrwistości (20).

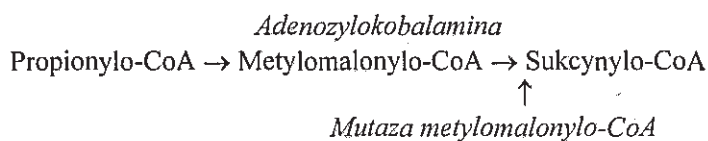
Mechanizmy biochemiczne, które leżą u podstaw niedokrwistości i neuropatii związanej z niedoborem witaminy B₁₂, są nadal niejasne. Każde z tych zaburzeń może być spowodowane upośledzeniem jednej z dwóch reakcji biochemicznych, dla których kofaktorem jest witamina B₁₂. Jedną z nich jest reakcja metylacji homocysteiny do metioniny, katalizowana przez metylotransferazę homocysteiny. Reakcja ta wymaga obecności zarówno 5-metylotetrahydrofolianu, jak i metylokobalaminy.



Ponieważ 5-metylotetrahydrofolian służy jako donator grupy metylowej, zahamowanie tej reakcji prowadzi nie tylko do upośledzenia syntezy metioniny, ale także do

akumulacji 5-metylotetrahydrofolianu i homocysteiny oraz wzrostu stężenia homocysteiny w surowicy. Upośledzenie reakcji metylotransferazy homocysteiny może ostatecznie prowadzić do zmniejszenia dostępności 5,10-metylenotetrahydrofolianu w metylacji monofosforanu deoksyurydyny do monofosforanu tymidyny. Konsekwencją tego jest zmniejszenie syntezy DNA. Choć nie ulega wątpliwości, że w stanach niedoboru witaminy B₁₂ synteza DNA jest upośledzona, kluczowy defekt leżący u podstawy zmian megaloblastycznych pozostaje niejasny.

Przypuszcza się, że upośledzenie reakcji metylotransferazy homocysteiny powoduje obniżenie stężenia 5,10-metylenotetrahydrofolianu wskutek zatrzymania wewnątrzkomórkowych folianów w postaci 5-metylotetrahydrofolianu (hipoteza pułapki metylofolianowej). Według jednak najnowszych doniesień, istotną konsekwencją zahamowania reakcji metylotransferazy homocysteiny nie jest wewnątrzkomórkowe nagromadzenie 5-metylotetrahydrofolianu, a zahamowanie syntezy metioniny. Prowadzi to do zmniejszenia syntezy S-adenozylometioniny i w konsekwencji do niedoboru aktywnego mrówczanu, niezbędnego do syntezy 5,10-metylenotetrahydrofolianu (hipoteza głodu mrówczanu). Drugą reakcją, o której wiadomo, że u człowieka wymaga obecności witaminy B₁₂, jest zależna od adenozylokobalaminy konwersja metylomalonylo-CoA do sukcyntylo-CoA, przez enzym zwany mutazą metylomalonylo-CoA (8, 20).



Pewne przesłanki pozwalają przypuszczać, że przyczyną neuropatii związanej z niedoborem witaminy B₁₂ może być niedostateczna metylacja białek układu nerwowego, spowodowana zmniejszoną dostępnością S-adenozylometioniny. Pozostaje nadal kontrowersyjne, czy upośledzona konwersja metylomalonylo-CoA ma także wpływ na powstawanie neuropatii (5, 6, 19, 20).

Przewlekły alkoholizm może powodować zwiększone ryzyko występowania nowotworów. Etanol indukuje zaburzenia metabolizmu metioniny i deoksynukleotydu. Jak wykazali Halsted i wsp. (18) po 12 miesiącach karmienia zwierząt etanolem aktywność wątrobowej syntazy metioninowej oraz stosunek S-adenozylometioniny do S-adenozylhomocysteiny zmniejszył się istotnie, podczas gdy stosunek wątrobowego trifosforanu deoksyurydyny do trifosforanu deoksytymidyny podwyższył się i był odwrotnie skorelowany z aktywnością syntazy metioninowej. Te zaburzenia sprzyjały występowaniu apoptycznych zmian w hepatocytach. Karmienie zwierząt etanolem zaburza metabolizm metioniny przez zmniejszenie aktywności syntazy metioninowej. Powoduje to zaburzenie równowagi trifosforanów deoksynukleotów, nasilenie apoptozy i regeneracyjnej proliferacji. Te biochemiczne zmiany mogą być promotorem karcynogenezy w wyniku długotrwałego stosowania etanolu.

STRESZCZENIE

Jedną z dróg metabolizmu homocysteiny jest jej przemiana do metioniny przez remetylację, w której koenzymami są witamina B₁₂ i kwas foliowy. U osób z niedoborami witaminy B₁₂ i kwasu foliowego stężenia homocysteiny są podwyższone. Hiperhomocysteinemia u osób nadużywających alkoholu może wynikać z niedożywienia i/lub zaburzeń wchłaniania.

Wpływ kwasu foliowego i witaminy B₁₂ na stężenie homocysteiny w osoczu jest różny. Z hiperhomocysteinemią najsilniej koreluje niedobór kwasu foliowego i zwykle suplementacja folianów efektywnie obniża wysokie stężenie homocysteiny.

Słowa kluczowe: nadużywanie alkoholu, homocysteina.

PIŚMIENICTWO

1. Angelo A., Selhub.: *Homocysteine and thrombotic disease*. Blood 1997, 90, 1-11.
2. Balasa W., Gruppo R.A., Gluck C.J., et al.: *The relationship of mutations in type MTHFR, prothrombin, and PAI-1 genes to plasma levels of homocysteine, in children and adults*. Thromb. Haemost. 1999, 81, 739-744.
3. Boushey C.J., Bareford S.A.A., Omenn G.S., Motulski 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.
4. Brattstrom I., Israelsson B., Lindgarde F., Hultberg B.: *Higher total plasma homocysteine in vitamin B12 deficiency than in heterozygosity for homocystinuria due to cystathionine synthase deficiency*. Metabolism 1988, 37, 175-178.
5. Carmel R.: *Current concepts in cobalamin deficiency*. Annu. Rev. Med. 2000, 51, 357-375.
6. Carmel R.: *Subtle and atypical cobalamin deficiency states*. Am. J. Hematol. 1990, 34, 108-114.
7. Cattaneo M.: *Hyperhomocysteinemia: a risk factor for arterial and venous thrombotic disease*. Int. J. Clin. Lab. Res. 1997, 27, 3, 139-144.
8. Chanarin I., Deacon R., Lumb M., Perry J.: *Vitamin B12 regulates folate metabolism by the supply of formate*. Lancet 1980, 2, 505-507.
9. Christensen B., Landaas S., Stensvold L., et al.: *Whole blood folate, homocysteine in serum, and risk of first the acute myocardial infarction*. Atherosclerosis 1999, 143, 163-170.
10. Cichocka A., Cybulska B.: *Homocysteina – mniej poznany czynnik chorób sercowo-naczyniowych*. Med. Metab. 1999, 3, 2, 42-52.
11. Cravo M.L., Camilo M.E.: *Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: relations to folic acid and vitamins B6 and B12 status*. Nutrition 2000, 16, 196-302.
12. Cravo M.L., Gloria L.M., Selhub J., et al.: *Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B12, and vitamin B6 status*. Am. J. Clin. Nutr. 1996, 63, 220-224.

13. Curtis D., Sparrow R., Brennan L., Van der Weyden M.B.: *Elevated serum homocysteine as a predictor for vitamin B12 or folate deficiency*. Eur. J. Haematol. 1994, 52, 227-232.
14. Domagała B., Sanak M., Czachór R., Szczeklik A.: *Hiperhomocysteinemia i jej związek z miażdżycą tętnic*. Pol. Arch. Med. Wew. 1997, 98, 153-162.
15. Frosst P., Blom H.J., Milos S., et al.: *A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase*. Nature Genet. 1995, 10, 111.
16. Gallagher P.M., Ward P., Tan S., et al.: *High frequency (71%) of cystathionine β -synthase mutation G307S in Irish homocystinuria patients*. Human Mut. 1995, 6, 177.
17. Goyette P., Summer J.S., Milos S., et al.: *Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification*. Nature Genet. 1994, 7, 195.
18. Halsted C.H., Villanueva J., Chandler C.J., et al.: *Ethanol feeding of micropigs alters methionine metabolites and increases hepatocellular apoptosis and proliferation*. Hepatology 1996, 23, 497-505.
19. Healton E.H., Savage D.G., Brust J.C.M., et al.: *Neurologic aspects of cobalamin deficiency*. Medicine 1991, 70, 229-245.
20. Huges-Jones N.C., Wickramasinghe S.N., wyd. pol. pod red. K. Sułka, Hematologia, Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław 2000.
21. Kang S.S., Wong P.W., Malinow M.R.: *Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease*. Ann. Rev. Nutr. 1992, 12, 278-298.
22. Kang S.S., Wong P.W.K., Norusis M.: *Homocysteinemia due to folate deficiency*. Metabolism 1987, 36, 458-462.
23. Kang S.S., Zhou J., Wong P.W.K., et al.: *Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase*. Am. J. Hum. Genet. 1988, 43, 414-421.
24. Nowakowski P., Wocial B., Berent H., Gurba H.: *Homocysteina jako czynnik ryzyka zmian naczyniowych*. Pol. Arch. Med. Wew. 1997, 97, 3, 281-286.
25. Nygard O., Refsum H., Ueland P.M., et al.: *Coffee consumption and plasma total homocysteine: the Hordaland homocysteine study*. Am. J. Clin. Nutr. 1997, 65, 136-143.
26. Piechota W.: *Homocysteina. Nowy czynnik ryzyka chorób układu krążenia*. Materiały edukacyjne firmy ABBOTT Laboratories Poland, 1998.
27. Robinson K., Arheart K., Refsum H.: *Low circulating folate and vitamin B6 concentration. Risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease*. Circulation 1998, 97, 437-443.
28. Savage D.G., Ogundipe A., Allen R.H., et al.: *Etiology and diagnostic evaluation of macrocytosis*. Am. J. Med. Sci. 2000, 319, 343-352.
29. Selhub J., Jacques P.F., Wilson P.W., et al.: *Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population*. JAMA 1993, 270, 2693-2698.

30. Simon J., Mayer O., Rosolova H.: *Effect of folates, vitamin B12 and life style factors on mild hyperhomocysteinemia in a population sample*. Cas. Lek. Cesk. 1999, 138, 650-653.
31. Stickel F., Choi S.W., Kim Y.I., et al.: *Effect of chronic alcohol consumption on total plasma homocysteine level in rats*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2000, 24, 259-264.
32. Ubbink J.B., Becker P.J., Vermaak W.J., Delport R.: *Results of B-vitamin supplementation study used in a prediction model to define a reference range for plasma homocysteine*. Clin. Chem. 1995, 41, 1033-1037.
33. Ueland P.M.: *Homocysteine species as components of plasma redox thiol status*. Clin. Chem. 1995, 41, 340-342.
34. Ueland P.M., Refsum H., Stabler S.P. et al.: *Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications*. Clin. Chem. 1993, 39, 1764-1779.
35. Vermaak W.J., Ubbing J.B., Barnard H.C., Potgieter G.M.: *Vitamin B6 nutritional status and cigarette smoking*. Am. J. Clin. Nutr. 1990, 51, 1058-1061.
36. Welch G.N., Loscalzo J.: *Homocysteine and atherothrombosis*. N. Eng. J. Med. 1998, 338, 1042-1050.