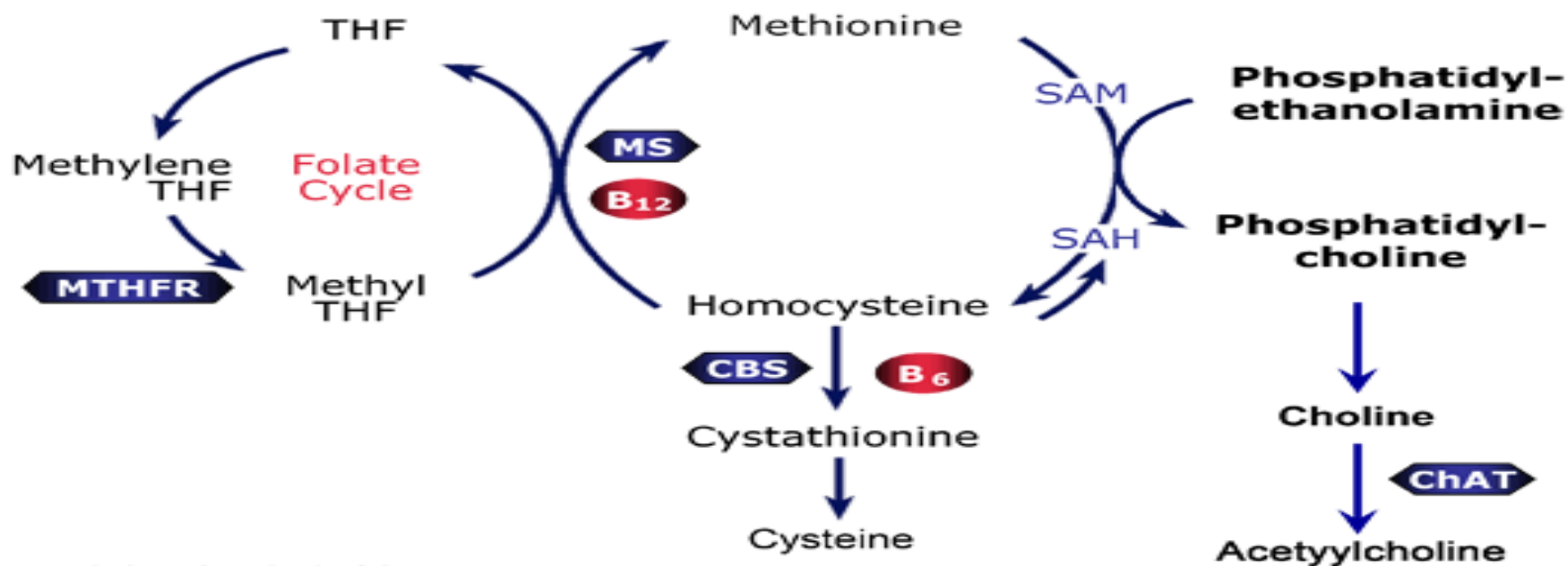
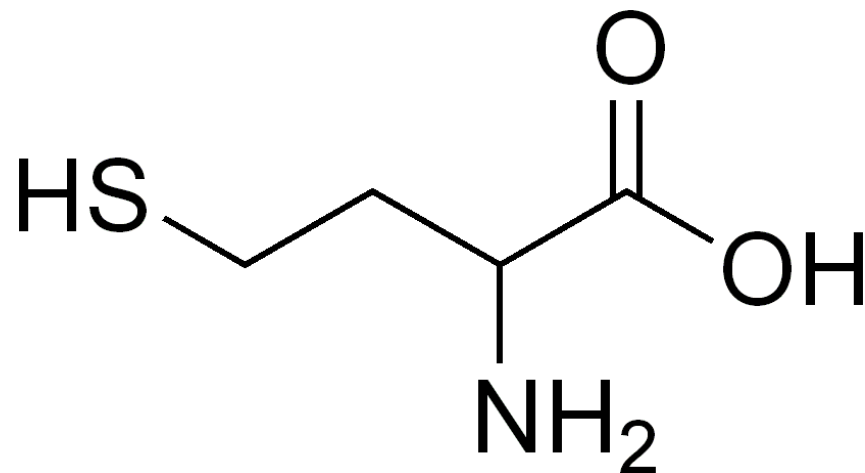


Homocysteine and Coronary Syndrome



Homocysteine

הומוציסטאין { $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ } היא חומצת אמינו הומולוגית לציסטאין, אשר נבדלת ממנה בהוספת קבוצת מתיל. הביוסינטזה של חומצת האמינו כוללת דה-מתילציה של מתיונין, כאשר למערכת האנזימתית האנושית יש את היכולת למחזר אותה למתיונין או ציסטאין בהתאם לצורך וזאת בעזרת ויטמינים B6, B12 וחומצה פולית.



MTHFR - methylenetetrahydrofolate reductase

MS - methionine synthase

CBS - cystathionine beta synthase

ChAT - choline acetyltransferase

Homocysteine and Atherosclerosis

במאמר משנת 1998 {1} נעשתה סקירת ספרות כוללת של התקופה והועלה בה מחקרים רבים ולא תלויים
אשר מצאו קשר חיובי ומובהק בין רמות הומוציסטאין בדם לבין היווצרות של תהליך ארתרוסקלרוטי
בעורקים:

TABLE 1. MAJOR OBSERVATIONAL STUDIES OF HOMOCYST(E)INE AS A RISK FACTOR FOR ATHEROTHROMBOTIC DISEASE.*

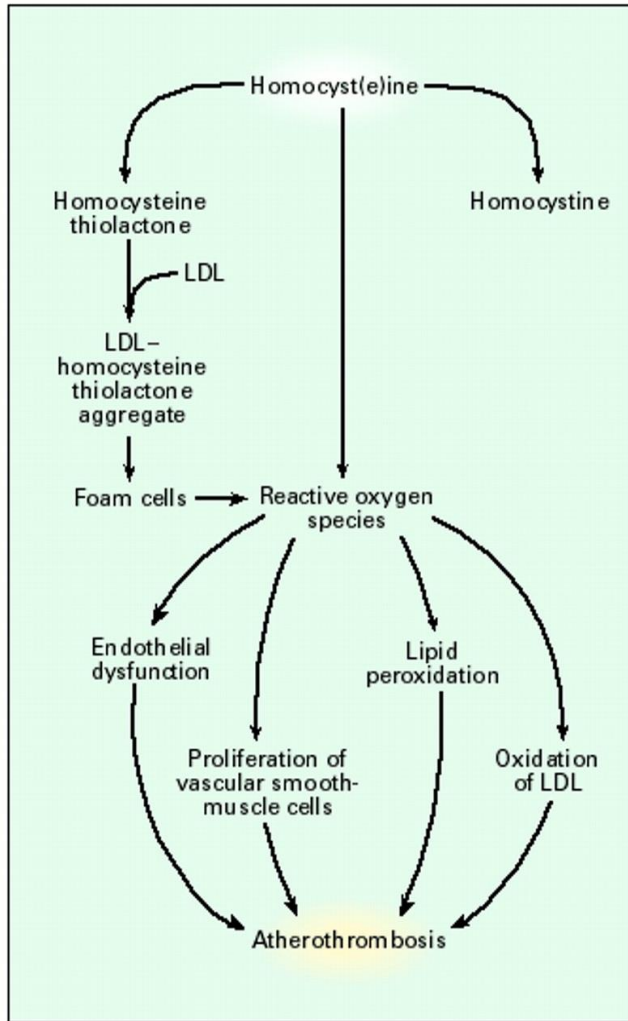
REFERENCE	STUDY DESIGN	MAIN END POINT	MEAN HOMOCYST(E)INE CONCENTRATION		RELATIVE RISK (95% CI)	P VALUE
			CASE PATIENTS	CONTROLS		
			$\mu\text{mol/liter}$			
Taylor et al. ⁴⁶	Case-control	Progression of CAD, CVD, or PVD	14.37±6.89	10.10±2.16	NA	<0.05
Graham et al. ⁵²	Case-control	CAD, CVD, PVD	11.25	9.73	1.9 (1.4–2.4)	<0.001
Stampfer et al. ⁵	Nested case-control	Acute MI or death from cardiovascular causes	11.1±4.0	10.5±2.8	3.4 (1.3–8.8)	0.026
Verhoef et al. ⁴⁵	Nested case-control	Ischemic CVA	11.1±4.0	10.6±3.4	1.2 (0.7–2.0)	0.12
Arnesen et al. ⁴³	Nested case-control	Development of CAD	12.7±4.7	11.3±3.7	1.32 (1.05–1.65)	0.002
Perry et al. ⁵¹	Nested case-control	CVA	13.7	11.9	NA	0.004
Nygård et al. ⁵³	Prospective, observational	Overall mortality, extent of CAD	Males, 11.4 Females, 10.5	NA	NA	0.005† 0.02‡

*Plus-minus values are means $\pm$ SD. CI denotes confidence interval, CAD coronary artery disease, CVD cerebrovascular disease, PVD peripheral vascular disease, NA not available, MI myocardial infarction, and CVA cerebrovascular accident.

[†]The P value is for the trend in the relative risk of stroke as a function of quartiles of plasma homocyst(e)ine concentration.

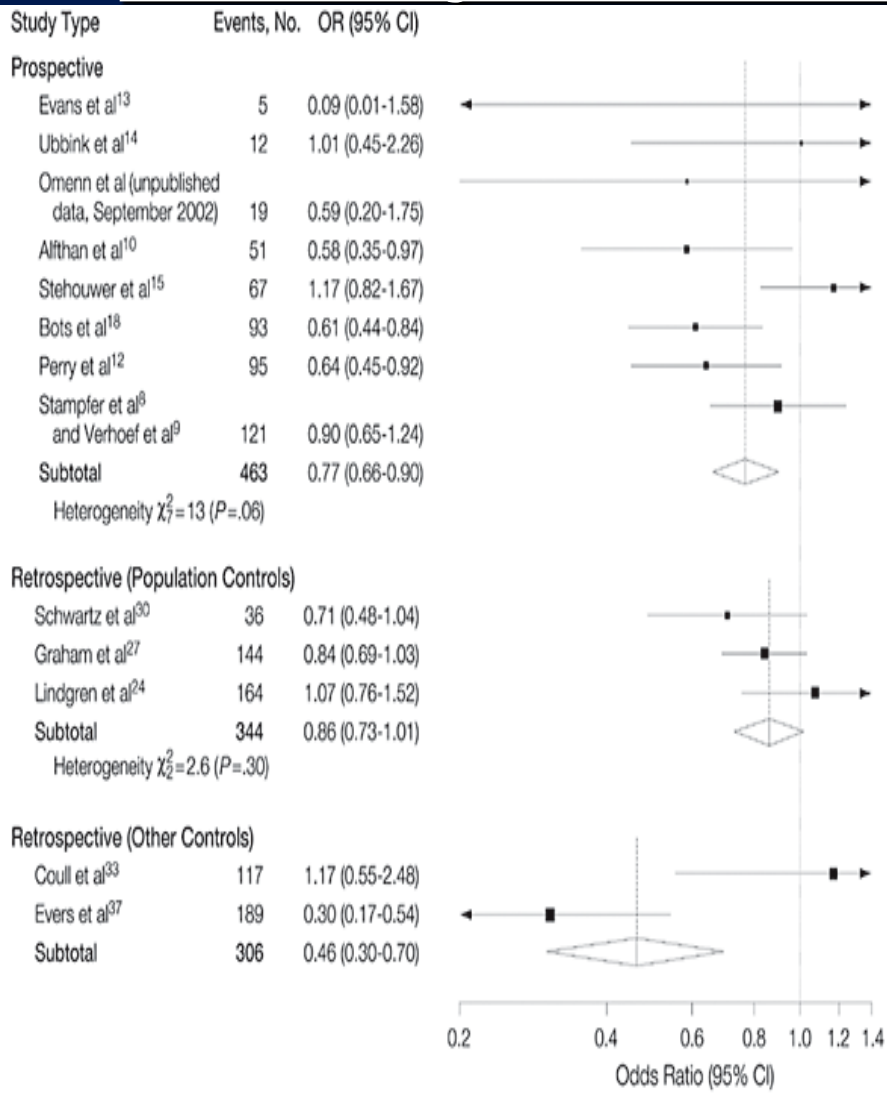
[‡]The P value is for the trend in the relative risk of death as a function of plasma homocyst(e)ine concentration.

Homocysteine and Atherosclerosis(2)



באותו מאמר הועלתה היפותזה פתופיזיולוגית אשר הסתמכה על עדויות אמפיריות שגורסת כי הומוציסטאין פועל במנגנון של פגיעה בתפקוד האנדותרל ואקטיבציה של טסיות. הומוציסטאין בדם אינו אינרטי והוא עובר באופן כמעט מיידי אוטואוקסידציה ויוצר תוצרי חמצון רבים אשר פוגעים בתאי האנתודל בכלי הדם. מבחינה קרישתית מעלה הומוציסטאין פקטור 5 ו-12, מוריד פרוטאין C, מדכא ביטוי של תרומבומודולין ומשרה ביטוי של TF. כמו כן הועלו מנגנונים נוספים לפגיעה, המושרים על ידי הומוציסטאין מחומצן אשר כללו: היפרפלסיה של השריר החלק בדופן כלי הדם, חמצון LDL וליפידים, שתורמים גם הם להתפתחות האתרומה. במחקר שנעשה באותה שנה ופורסם בלנסט {2} נגרמה הומוציסטאינמיה מלאכותית ואקוטית אצל מתנדבים בריאים ונבדק תפקוד האנתודל שלהם בעזרת מדידת יכולת ההרחבה של העוקרים שלו במנגנון תלוי ולא תלוי אנתודל. המחקר הראה כי במצב של רמות הומוציסטאין גבוהות בדם הרחבת כלי הדם במנגנון תלוי האנדותרל נפגעה, ומכך הסיקו החוקרים שהומוציסטאין פוגע באופן ישיר ומיידי בתפקוד האנדותרל, אדרבא ואדרבא היא הנותנת כאשר מדובר בפגיעה כרונית.

Homocysteine and Atherosclerosis(3)

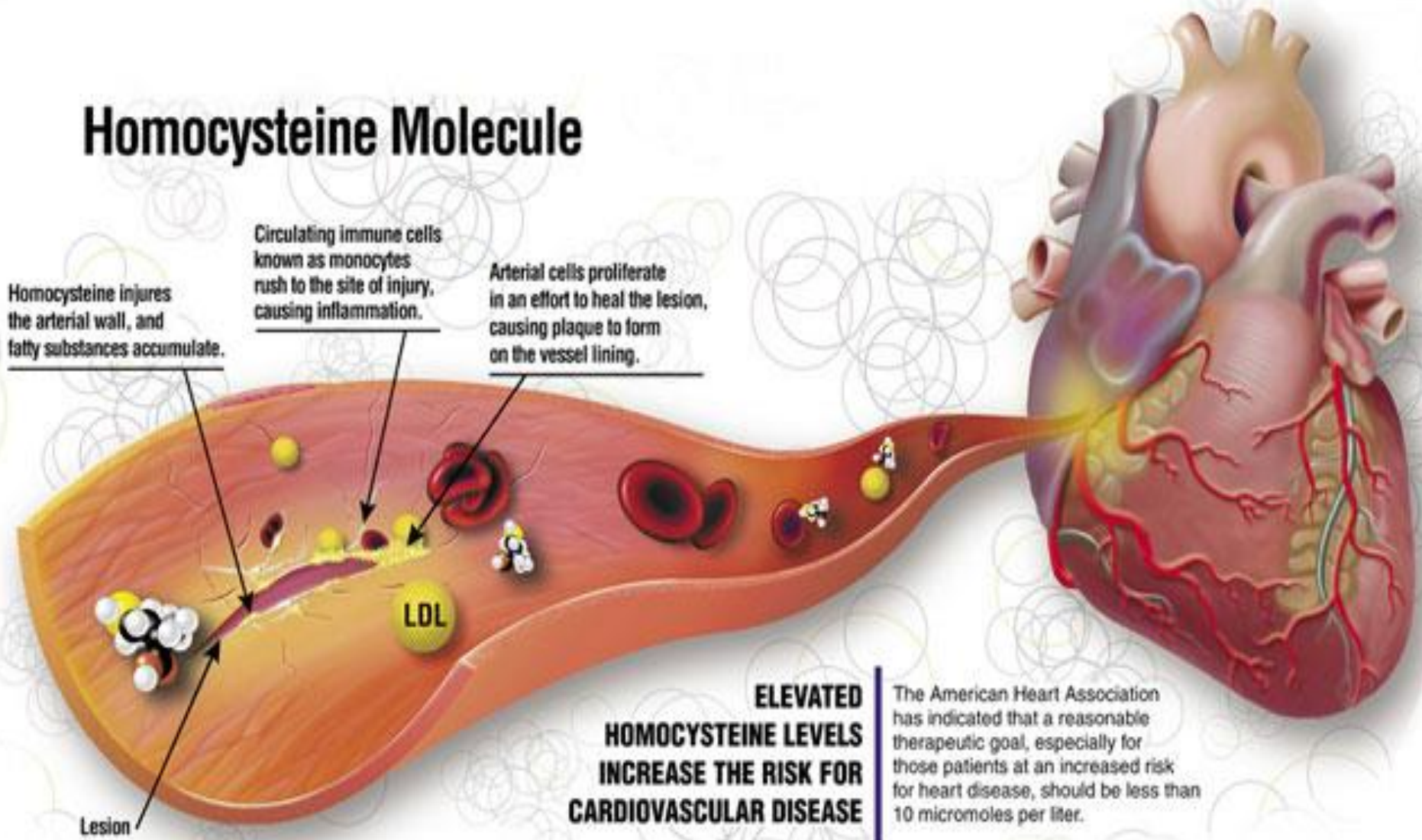


4 שנים מאוחר יותר ב-2002 התפרסם ב-JAMA מטא-אנליזיס דומה שבדק את הקשר בין רמות הומוציסטאין בדם לבין מחלת לב איסכמית ושבע {3}. המאמר אשרר את עובדת היות ההומוציסטאין גורם חשוב ובלתי תלוי להתפתחות מחלות כלי דם ולב, אך מסקנת החוקרים הייתה שלאחר תקנון כל הערפלנים וההטיות הרלוונטיות השפעת ההומוציסטאין, אומנם עדיין מובהקת, אך התגלתה כהרבה פחות חזקה משנטען מלכתחילה בספרות. בעזרת עיבודים סטטיסטיים הגיעו החוקרים למספרים המבטאים יותר נאמנה את הקשר המתמטי בין הורדת ערכי ההומוציסטאין בדם לבין ירידה בשיעור מחלות הלב האיסכמיות.

נמצא כי הורדה של ערכי ההומוציסטאין ב-25% מביאה לירידה של 11% בסיכוי להתפתחות של מחלת לב איסכמית.

Homocysteine and Atherosclerosis - Pathogenesis

Homocysteine Molecule



Homocysteine and Atherosclerosis - Pathogenesis

בשנת 2009 פורסם בעיתון איגוד הקרדיולוגיה האירופאי מאמר סקירה גדול אשר בחן את הקשר בין הומוציסטאין לבין מחלת קורונרים אtherosclerotic {4}. במאמר נבחנה הפתוגנזה בשלושה צירים: לחץ חמצוני על כלי הדם, דיספונקציה של האנדותרל ומנגנון טרומבוטי.

מנגנון לחץ חמצוני: הומוציסטאין עובק בדם אוטואוקסידציה להומוציסטין והומוציסטאין-תיאולקטון אשר מחוללים יצירת ROS אשר פוגעים בכלי הדם. כמו כן עלייה בADMA אשר מושרית על ידיהם מוסיפה גם היא לעומס החימצוני שפועל על כלי הדם. הומוציסטאין גורם גם לניתוק NO סינתאז אשר מטה את האנזים לעבר יצירת סופראוקסיד במקום NO, כך שגם נפגע מנגנון יצירת נוגדי חמצון וגם נוצר עודף נוסף של חומרים מחמצנים פעילים.

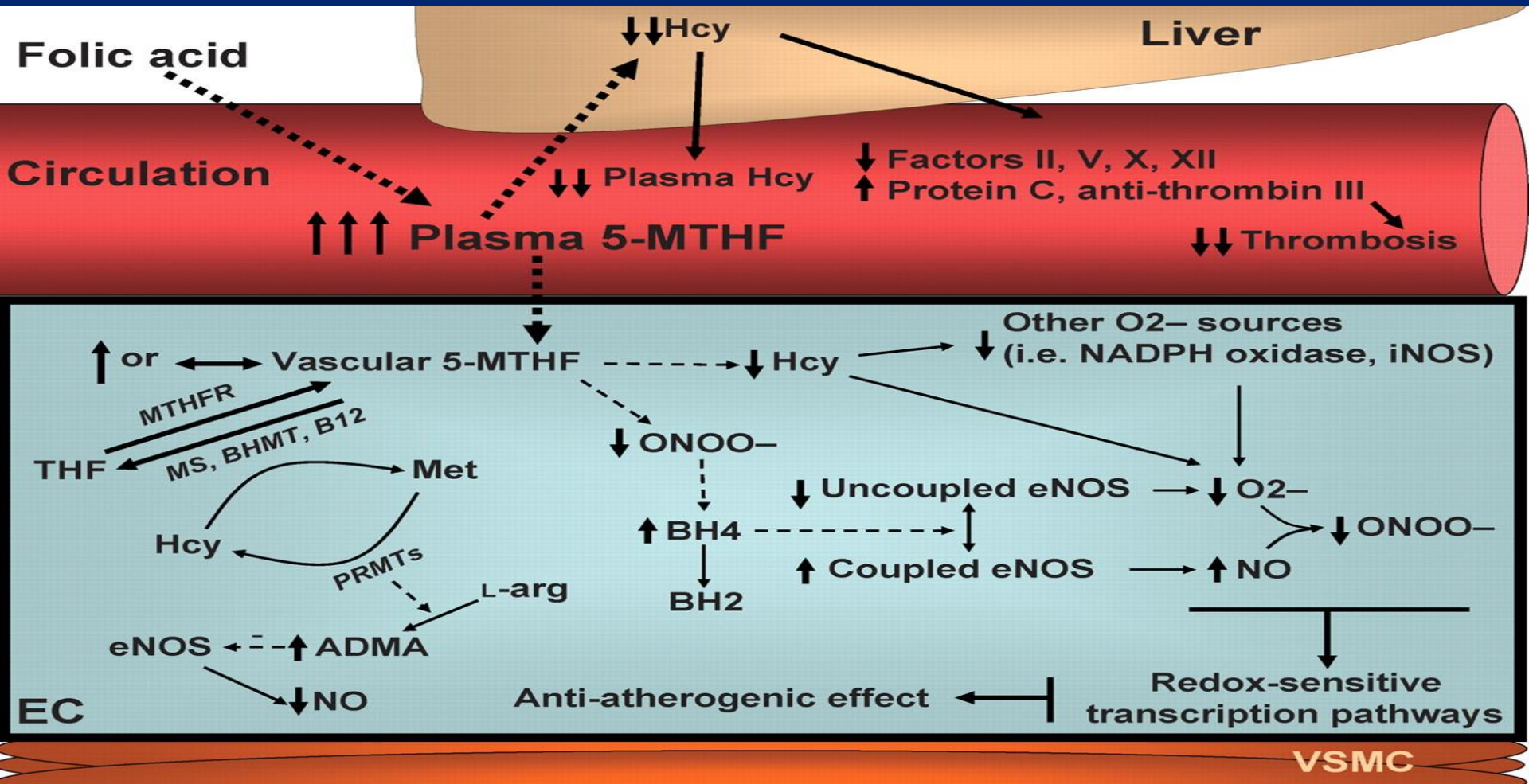
מנגנון הדיספונקציה של האנדותרל: כמו שהוראה במחקר בלנסט {2} יש פגיעה של הומוציסטאין במנגנון הדילטציה של כלי הדם התלוי באנדותרל. הומוציסטאין פועל במנגנון uncoupling של NO סינתאז דבר המוביל לפגיעה חמורה בייצור שלו. הומוציסטאין גורם לירידת הסובסטרט L-Arginine של האנזים, וכמו כן הוא מאקטב את האנזים הנגדי אשר הופך את הארגינין לADMA, שהוא מעכב ישיר של NO סינתאז.

מנגנון פרוטרומבוטי: הומוציסטאין מוגבר בדם הוכח מחקרית כגורם פרוטרומבוטי. הוא מעכב את ביטוי הטרומבומודולין בכלי הדם ומעלה את ביטוי הTF. בנוסף הוא מקדם יצירת פקטורי קרישה 2, 5, 10 ו-12, על חשבון הורדת האקטיבציה של אנטיטרומבין 3 ופרוטאין C.



Homocysteine and Atherosclerosis – Pathogenesis(2)

כפי שהוזכר לעיל, חומצה פולית וויטמינים B12 ו-6 הם קו-פאקטורים במטבוליזם של הומוציסטאין. תוספת תזונתית של חומצה פולית במינון של חצי עד חמישה מ"ג ליום מורידה את שיעור ההומוציסטאין בדם ב-25%-30% וצריכה נוספת של כ-1 מ"ג B12 ביום מורידה את שיעור ההומוציסטאין בעוד כ-7%. עם התחלת הטיפול והורדת ההומוציסטאין בדם מתחילה קסקדה של תהליכים המביאה לשיפור בתפקוד האנדותרל, עלייה בזמינות ה-NO, רגרסיה של הפלאק התרשתי וירידה בלחץ החמצוני.



הומוציסטאין הוא גורם סיכון קרדינלי לתחלואה ותמותה של
מחלות לב וכלי דם מחד, אך מאד קל לאיזון ולטיפול מאידך.



Bibliography

{1} Welch, George N., Loscalzo, Joseph;
Homocysteine and Atherothrombosis;
N Engl J Med 1998 338: 1042-1050

{2} Chambers, John C., Andrew McGregor,
Jeff Jean-Marie, and Jaspal S. Kooner.
"Acute hyperhomocysteinaemia and
endothelial dysfunction." The Lancet 351.n9095
(Jan 3, 1998): 36(2).

{3} Homocysteine Studies Collaboration
Homocysteine and Risk of Ischemic Heart
Disease and Stroke: A Meta-analysis
JAMA, Oct 2002; 288: 2015 - 2022.

{4} Eur Heart J. 2009 Jan;30(1):6-15.
Epub 2008 Nov 23.

