

HOMOCYSTEIN JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR V PSYCHIATRII

HOMOCYSTEIN AS A RISK FACTOR IN PSYCHIATRY

ANNA STRUNECKÁ

*Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav lékařské biochemie,
Laboratoř biochemické neurofarmakologie, Praha*

SOUHRN

Se zvýšenou hladinou homocysteinu je spojována řada závažných nemocí. Homocystein je v současné době považován za jeden z hlavních ukazatelů rizika vzniku kardiovaskulárních onemocnění, aterosklerózy, selhání ledvin, komplikací v těhotenství a vrozeňých vad. Poslední výzkumy ukazují, že poruchy v metabolismu homocysteinu jsou také rizikovým faktorem ve vývoji a funkcích centrální nervové soustavy. Významné změny v procesech transmetylace a transsulfurace byly zjištěny u dětí s autizmem i jejich rodičů, u dětí s Downovým syndromem a u pacientů s mírnou kognitivní poruchou, schizofrenií a s Alzheimerovou nemocí. Poznatky o metabolických transformacích homocysteinu mohou být využity jak při hledání diagnostických indikátorů, tak při terapii kognitivních a neurodegenerativních onemocnění. Suplementace vitamíny B6, B9 a B12 významně reguluje metabolické přeměny homocysteinu a může být používána v prevenci a terapii.

Klíčová slova: homocystein, autizmus, Downův syndrom, mírná kognitivní porucha, demence, Alzheimerova nemoc, vitamín B6, vitamín B12, kyselina listová

SUMMARY

A wide range of disorders is associated with increased concentrations of total homocysteine. Homocysteine is considered to be a risk indicator of cardiovascular disease, atherosclerosis, renal failure, pregnancy complications, and birth defects. Recent literature demonstrates that the disturbances of homocysteine metabolism are risk factors for the development and function of central nervous system. Marked alterations have been found in children with autism and their parents, children with Down syndrome, in patients with mild cognitive impairment, dementia, Alzheimer disease, and schizophrenia. Supplementation with vitamins B6, B9, and B12 regulates metabolic conversions of homocysteine and can be used in prevention and therapy.

Key words: homocysteine, autism, Down syndrome, mild cognitive impairment, dementia, Alzheimer's disease, vitamin B6, vitamin B12, folic acid

Strunecká A. Homocystein jako rizikový faktor v psychiatrii. *Psychiatrie* 2011;15(2):79-83.

Úvod

Du Vigneaud se spolupracovníky popsal homocystein již v roce 1932, avšak do pozornosti biomedicíny se dostal až po zdokonalení metod k jeho stanovení v plazmě (Ueland a Refsum, 1989) a zejména poté, kdy Mc Cully ve své knize *Homocysteinová revoluce* (Keats Publishing, 1997) ukázal na homocystein jako rizikový faktor pro cévní onemocnění. V současné době je homocysteinová hypotéza teoreticky přijímána a studiem metabolitů homocysteinového cyklu se zabývá ve světě velmi mnoho badatelů. Tisíce studií dokumentují, že zvýšená hladina homocysteinu v krvi se považuje jak za jeden z rizikových faktorů, tak mnohdy i za jeden z diagnostických ukazatelů srdeční ischemie, infarktu myokardu, onemocnění cév, hypertenze, vzniku rakoviny, předčasných potratů, poruch ve vývoji nervové soustavy a některých dalších vývojových vad (Mudd et al., 2000; Finkelstein, 2006). Homocystein je neurotoxický, takže se podílí na poklesu mentální kapacity a vývoji demence. Mnohé studie z poslední doby ukazují na

jeho roli v etiopatogenezi autizmu (pro přehled viz Strunecká et al., 2010), kognitivních poruch, schizofrenie, vaskulární demence a Alzheimerovy nemoci (AD) (Miller, 2003; Brown a Susser, 2005; Smith et al., 2010; Hooshmand et al., 2010). Poruchy v metabolismu homocysteinu byly zjištěny i u pacientů s Downovým syndromem (Pogribna et al., 2001) a se schizofrenií (Brown et al., 2007).

Homocystein není v seznamu dvaceti aminokyselin, které se podílejí na stavbě bílkovin lidského těla. Avšak vyskytuje se v buňkách i tělních tekutinách člověka, živočichů i rostlin jako aminokyselina, která je na křižovatce přeměn aminokyselin obsahujících ve své molekule síru. Pokud jsou všechny procesy „homocysteinového cyklu“ v rovnováze, hladina homocysteinu v krvi (plazmě i séru) se udržuje v poměrně úzkém rozmezí kolem 10 $\mu\text{mol/l}$. U dětí do 15 let by neměla přesáhnout 12 $\mu\text{mol/l}$, u dospělých by měla být nižší než 15 $\mu\text{mol/l}$. Jeho normální hladina s věkem stoupá a dosahuje u seniorů nad 65 let až 20–25 $\mu\text{mol/l}$.

Trio vitamínů B (pyridoxin – B6, kyselina listová, folát – B9 a kobalamin – B12), které jsou kofaktory nebo substráty enzymů při metabolických přeměnách homocysteinu, ovlivňuje významným způsobem metabolismus homocysteinu ve tkáních i v krvi (Mudd et al., 2000; Schnyder et al., 2002). Mnozí autoři se domnívají, že je to právě nedostatek těchto vitamínů ve výživě současného člověka, který vede ke zvýšenému výskytu onemocnění vyvolaných nadměrným hromaděním homocysteinu. Suplementace vitamíny B by tak mohla být využívána pro prevenci i amelioraci některých symptomů uváděných nemocí (Schnyder et al., 2002; James et al., 2009; Smith et al., 2010). Pochopení složitých transmetylačních a transsulfuračních reakcí při přeměnách homocysteinu a jejich regulací je důležité pro pochopení terapeutického působení vitamínů B6, B9 a B12.

Metabolické transformace homocysteinu

Příjem homocysteinu potravou je v porovnání s jeho obsahem v krvi zanedbatelný. Homocystein vzniká převážně z methioninu přijímaného v potravě v první části cyklu nazvané methioninový cyklus (obr. 1). Vzniklý homocystein může být metabolizován jednak zpětnou remetylací ve folátovém cyklu nebo postupuje do transsulfuračních přeměn aminokyselin obsahujících síru. V tomto sledu reakcí probíhá syntéza cysteinu, glycínu, glutamátu a taurinu. Výsledkem transsulfuračních reakcí je syntéza glutathionu. Funkcí glutathionu je udržování intracelulární redox homeostázy a ochrana proti poškození volnými radikály kyslíku a dusíku. Je tedy zřejmé, že poruchy v přeměnách metabolitů methionin-homocysteinového cyklu mohou mít významný dopad na funkce neuronů i mikroglií.

Transmetylační reakce – methioninový a folátový cyklus

Methionin má důležitou roli dárce metylových skupin pro syntézu mnoha důležitých látek v organismu. Methioninový i folátový cyklus probíhá ve všech tkáních. Stavební složky

biologických membrán, přenašeče nervových vzruchů, hormony i nukleové kyseliny obsahují ve svých molekulách metylové skupiny. Například metylací fosfatidyletanolaminu vzniká fosfatidylcholin, metylací noradrenalinu vzniká adrenalin, z aminokyselin lyzinu a kyseliny γ -aminomáselné vzniká karnitin. K tomu, aby mohl methionin tyto skupiny předávat, spojuje se s molekulou ATP a vytváří S-adenosylmethionin (SAM). Methylací nukleových kyselin ovlivňuje SAM tvorbu bílkovin. Spotřeba SAM je obrovská. Po předání metylové skupiny vzniká S-adenosylhomocystein (SAH) a homocystein.

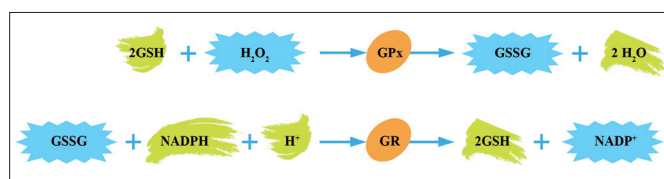
Vzhledem k tomu, že příjem methioninu z potravy jako zdroj SAM nestačí, je nutné, aby docházelo ke zpětné regeneraci homocysteinu na methionin. I ta je spojena s přenosy metylových skupin. Remetylce homocysteinu je regulována methionin syntázou (5-metyltetrahydrofolát-homocystein metyltransferáza). Tento enzym používá jako substrát homocystein a vyžaduje 5-metyltetrahydrofolát (MTHF) jako donor metylové skupiny; vitamín B12 slouží jako kofaktor. MTHF remetyluje kobalamin a metylkobalamin. V této ping-pongové reakci se tedy nachází hlavní místo působení vitamínu B12 u savců a současně se zde projevuje požadavek spřažení působení vitamínu B12 s folátem (Finkelstein, 2006). V poslední době je značná pozornost věnována studiu polymorfizmů genu pro enzym 5-metyltetrahydrofolát reduktázu (MTHFR), který je nezbytný pro aktivitu methionin syntázy (Spada et al., 2003; Hobbs et al., 2006). Výskyt mutace MTHFR s následným defektem remethylace a mimo jiné výslednou vyšší hladinou homocysteinu v populaci je až 40 %. Avšak k patologickému zvýšení hladiny homocysteinu dochází jen u některých jedinců.

Transsulfurační reakce

Transsulfurační přeměny začínají konverzí homocysteinu katalyzovanou cystation β -syntázou, která iniciuje vznik cysteinu, glutathionu, taurinu a sulfátu. Glutathion je tripeptid obsahující cystein, glycin a glutamát. V této části transsulfuračních přeměn aminokyselin funguje vitamín B6 jako koenzym, zejména například při syntéze taurinu z cysteinu.

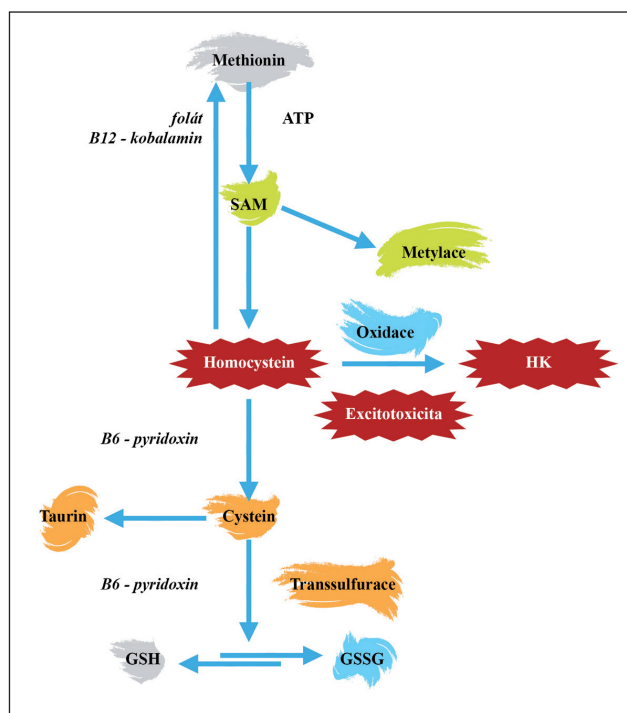
Homocysteinový cyklus a oxidační stres

Homocystein a jeho metabolické produkty jsou neurotoxicke. Jestliže je organismus ve stavu oxidačního stresu, což je dnes vyvoláváno nejrůznějšími toxickými faktory z prostředí, jako jsou umělá sladidla, glutamát, hliník, rtuť, fluorid i nadměrná imunologická stimulace, vznikají oxidované formy homocysteinu (například kyselina homocysteiová, HK). Ty fungují jako aktivátory glutamátových receptorů NMDA, jejichž nadměrná aktivace vede k poškození, degeneraci a smrti buněk v mozku – nervových i gliových (Blaylock a Strunecká, 2009). Homocystein navíc stimuluje v buňkách tvorbu volných kyslíkových radikálů (obr. 1).



Obrázek 2: **Glutathionový redoxní systém.** GSH – redukováný glutathion, GPx – glutathion peroxidáza, GSSG – oxidovaný glutathion, GR – glutathion reduktáza

Redukovaný glutathion (GSH) má významnou funkci zametače kyslíkových radikálů. GSH detoxifikuje peroxid



Obrázek 1: **Zjednodušené schéma homocysteinového cyklu**

Tabulka 1: Stanovení hladin metabolitů homocysteinového cyklu u dětí s poruchami autistického spektra (PAS) (autisté) a u zdravých kontrol stejného věku. Hodnoty jsou převzaty z publikací Geier et al. (2006; 2009) a James et al. (2004; 2006), upraveno podle Strunecká A. et al. (2010). GSH – redukováný glutation, GSSG – oxidovaný glutation. Zatímco Geier udává hodnoty pro volný plazmatický cystein, James udává hodnoty pro celkový cystein. Obě zjištěné hodnoty však dokumentují pokles cysteinu u dětí s PAS.

μmol/l	Autisté Geier et al. (N)	Kontroly Geier et al. (N)	Autisté James et al. N = 80	Kontroly James et al. N = 73	Referenční hodnoty pro děti a mládež
methionin	17,6* (28)	31,5 (120)	20,6 ± 5,2*	28,0 ± 6,5	28
GSH	3,1 ± 0,53* (38)	4,2 ± 0,72 (120)	1,4 ± 0,5*	2,2 ± 0,9	4,2 ± 0,74
GSSG	0,46 ± 0,16 (38)	0,35 ± 0,05 (120)	0,40 ± 0,2*	0,24 ± 0,1	?
homocystein	5,87* (12)	9,46 (120)	5,7 ± 1,2	6,0 ± 1,3	4,3 – 10
taurin	48,6 ± 14,0* (38)	97,5 ± 8,8 (27)	–	–	95 ± 9
cystein	17,8 ± 9,5* (38)	23,2 ± 4,2 (64)	165 ± 14*	207 ± 22	238 ± 22

*p ≤ 0,001

vodíku a brání tak tvorbě kyslíkových radikálů. Prostřednictvím glutation peroxidázy se přeměňuje na glutation bisulfid (GSSG), který je přeměňován zpět na GSH prostřednictvím glutation reduktázy (GR) (obr. 2). Za fyziologické situace je aktivita GR dostatečná k tomu, aby buňka udržela vysoký poměr redukovaného glutationu: oxidovanému glutationu (GSH:GSSG). Při poškození záleží na množství GSH, zda bude organismus schopen odstraňovat následky nadměrné tvorby volných kyslíkových radikálů. Zvýšený oxidační stres může vést ke zvýšenému vylučování GSSG do plazmy. Zvýšená hladina GSSG v plazmě je tak indikátorem oxidačního stresu.

Regenerace glutationu v mozku je významně narušená při zvýšené hladině glutamátu, který kompetuje s cysteinem pro syntézu glutationu (Bannai a Tateishi, 1986). Astrocyty jsou hlavním zdrojem neuronálního glutationu.

Působení homocysteinu na embryonální vývoj nervové soustavy

Poškození tkání homocysteinem se projevuje v defektech vývoje nervové trubice v průběhu embryonálního vývoje. Folátový a metioninový cyklus ovlivňuje syntézu a metylaci DNA a ovlivňuje proto významně procesy proliferace a diferenciace v časném embryonálním vývoji. Účinek homocysteinu na embryonální vývoj je považován za spolehlivě prokázáný (van der Put et al., 2001; Finkelstein, 2006; Zhao et al., 2006). U matek, které mají zvýšenou hladinu homocysteinu, je větší riziko, že se jim narodí dítě s vývojovou vadou nervové soustavy. Tyto matky mají zpravidla současně nedostatek kyseliny listové, zvýšenou hladinu homocysteinu v krvi i plodové vodě a zvýšenou hladinu GSSG. Tato zjištění vedla státní zdravotnické instituce v USA k doporučení konzumovat v době těhotenství 400 μg kyseliny listové denně. Aby byl zajištěn dostatečný přívod kyseliny listové pro všechny, zavedla se v USA v roce 1996 fortifikace potravin: kyselina listová se přidává do mouky a do mnoha potravin z cereálií v procesu jejich výroby. V zemích EU taková fortifikace potravin zavedena není.

Hladiny homocysteinu a transsulfuračních metabolitů u dětí s PAS

Nesmírná rozmanitost abnormalit pozorovaných u pacientů s poruchami autistického spektra (PAS) v sociálních interakcích a komunikačních schopnostech, v chování i patologických

a biochemických změnách znesnadňuje odhalení společné etiologie (Strunecká, 2009; Ošlejšková a Pejčochová, 2010). Řada studií však poskytuje konzistentní obraz biochemických změn ve všech částech methionin-homocysteinového cyklu u pacientů s PAS: sníženou metylační kapacitu, snížený obsah glutationu a oxidační stres spojený s chronickým zánětem mikroglíí (pro přehled viz Strunecká et al., 2010).

První studie, které sledovaly hladinu homocysteinu a jeho metabolitů v krvi dětí s PAS však neměly příliš početné soubory vyšetřovaných dětí. Pasca se spolupracovníky (2006) našla u souboru 12 osmiletých dětí s PAS významně vyšší hladiny homocysteinu a nižší hladiny vitamínu B12 v porovnání s 9 osmiletými zdravými dětmi (Pasca et al., 2006). V jiné studii byly u 20 dětí s PAS zjištěny nízké hladiny methioninu, SAM, glutationu, avšak i homocysteinu (James et al., 2004).

Výzkumný tým profesorky Jill Jamesové na lékařské fakultě Arkansaské univerzity potvrdil dřívější nálezy snížené hladiny plazmatického SAM u dětí s PAS. Index metylační kapacity u souboru 80 dětí s PAS tvoří pouhých 50 % hodnoty zjištěné u souboru 75 věkově odpovídajících zdravých dětí (James et al., 2006). Ke stejným závěrům došli odborníci z Genetického centra Ameriky a z Ústavu pro chronické nemoci v Silver Spring ve státě Maryland, USA při sledování souboru 30 dětí s autizmem (Geier a Geier, 2006; Geier et al., 2009). Výsledky obou týmů také potvrdily, že autistické děti mají sníženou antioxidační kapacitu v důsledku sníženého obsahu redukovaného glutationu. Na základě detailních biochemických měření na úrovni buněk, tkání i vyšetření krve tak bylo spolehlivě prokázáno, že mnohé autistické děti mají narušený proces metabolických přeměn homocysteinu a jejich tkáně jsou ve stavu chronického oxidačního stresu. Na obou uvedených pracovištích byly potvrzeny rozdíly při porovnávání autistických dětí se zdravými dětmi stejného věku jak v intenzitě transmetylačních reakcí, tak v kapacitě antioxidačních a detoxikačních procesů (tabulka 1). V přeměnách homocysteinu mají významnou roli vitamíny, které se v praxi a po zkušenostech tisíců amerických autistů ukazují od 60. let jako účinné v amelioraci symptomů PAS – vitamín B6 – pyridoxin, vitamín B12 – metylkobalamin a kyselina listová (www.autismus.com). Podávání těchto vitamínů významně ovlivnilo hladiny metabolitů homocysteinového cyklu u dětí s autizmem (James et al., 2009).

Metabolický profil rodičů autistických dětí

Na základě zjištěných poruch v metabolismu methioninu, homocysteinu a glutationu u autistických dětí bylo zajíma-

Tabulka 2: Porovnání hladin metabolitů homocysteinového cyklu v krvi rodičů autistických dětí. Hodnoty ze studie James et al. (2006).

Metabolit (průměr ± SD)	Kontrolní matky N = 200	Matky dětí s PAS N = 46	Otcové dětí s PAS N = 40
methionin (μmol/l)	26 ± 4,7	23 ± 4,1	26 ± 5,5
GSH (μmol/l)	2,6 ± 0,7	1,5 ± 0,4*	1,6 ± 0,5
GSSG (μmol/l)	0,24 ± 0,07	0,32 ± 0,08*	0,3 ± 0,09
homocystein (μmol/l)	7,42 ± 1,7	9,8 ± 3,6*	10,6 ± 2,5
cystein (μmol/l)	229 ± 22	227 ± 34	243 ± 35

*p ≤ 0,001

vé zjistit, zda se stejný metabolický profil vyskytuje u jejich rodičů. Na katedře dětského lékařství Arkansaské univerzity se podařilo získat ke spolupráci 46 matek a 40 otců ve věku 21–45 let (James et al., 2008). Ačkoliv rodiče neměli symptomy autistického onemocnění, zjistilo se k překvapení všech, že mají stejný metabolický fenotyp jako jejich děti. Rodiče autistických dětí měli v naprosté většině abnormální hladiny látek homocysteinového cyklu. Měli prokazatelně zvýšenou hladinu homocysteinu, snížený obsah GSH a zvýšený obsah GSSG. Rodiče autistických dětí měli sníženou metylační kapacitu. Tato zjištění byla naprosto neočekávaná a poskytují zcela prioritní a unikátní poznatky.

V dalším výzkumu James se spolupracovníky (2010) zjistila, že u matek autistických dětí je zvýšená frekvence polymorfismu genů folátového cyklu. Matky mají signifikantně zvýšenou frekvenci alely pro nosič redukováného folátu (RFC1), který umožňuje vstup folátu do buněk. DNA matek vykazuje signifikantní hypometylaci v souladu s uvedenými nálezy jejich metylační kapacity (viz tabulku č. 2). Tyto nálezy ukazují na to, že i epigenetické změny u matek mohou ovlivnit predispozici k PAS u jejich dětí.

Tato studie znovu potvrdila význam preventivního podávání folátu matkám v těhotenství. Normalizace homocysteinového metabolismu by mohla omezit průnik nežádoucích metabolitů z krve matky přes placentu do krve plodu. Nedostatek folátu a zvýšený homocystein v průběhu posledního trimestru těhotenství byl prokázán jako rizikový faktor pro schizofrenii (Brown et al., 2007). Již dnes však můžeme doporučit, aby ženy kontrolovaly hladinu homocysteinu ve své krvi před plánovaným těhotenstvím a průběžně ji sledovaly. Rovněž tak můžeme doporučit, aby rodiče dětí s PAS dbali na úpravu a normalizaci homocysteinového cyklu stejně důsledně u sebe jako u svých dětí. V ČR byl vyvinut pro snižování hladiny homocysteinu potravinový doplněk Ravit, který obsahuje uvedené vitaminy a extrakt z rakytníku se silným antioxidačním působením.

Metabolismus homocysteinu u dětí s Downovým syndromem

Gen pro cystation β-syntázu je lokalizovaný na chromozomu 21 a u pacientů s Downovým syndromem, charakteristickým trisomií tohoto chromozomu dochází k jeho overexpresi. Vyšetření hladin metabolitů homocysteinového cyklu u souboru 42 dětí s trisomií 21 (průměrný věk 7,4 let) ukázalo, že v porovnání se skupinou 36 normálních sourozenců

mají zvýšenou hladinu cystationu a cysteinu, zatímco hladiny plazmatického methioninu, SAM a SAH byly výrazně nižší (Pogribna et al., 2001). Také hladina plazmatického GSH byla signifikantně snížena a může tak indikovat zvýšený oxidační stres. Při kultivaci lymfocytů těchto pacientů se ukázalo, že přidání methioninu, folátu, metylkobalaminu a dimetylglycinu vedlo k normalizaci metabolického profilu.

Homocystein jako rizikový faktor demence a Alzheimerovy nemoci

V současné době se hromadí pozorování o tom, že homocystein je rizikový faktor pro vznik atrofie mozku, kognitivní poruchy, vaskulární demence a AD (Smith et al., 2010), i když výsledky nejsou zcela jednoznačné. Anello se spolupracovníky (2004) vyšetřil skupinu 180 pacientů s AD a zjistil, že zvýšená hladina homocysteinu je spojená s rizikem vzniku AD s relativním rizikem (ODR) 2,8 a polymorfismus MTHFR 677T a APOE ε4 alely toto relativní riziko dále zvyšují. Chen et al. (2010) zjistili, že ve skupině 83 pacientů s mírnou AD byla vyšší hladina homocysteinu nalezena pouze u těch, kteří trpěli depresí. Morillas (2010) našel vyšší hladinu homocysteinu u pacientů s mírnou AD (12,65±1,21 μmol/l) v porovnání s kontrolami (9,86±0,77 μmol/l). Tu et al. (2010) vyšetřili v čínské studii 92 pacientů s AD a zjistili, že hladina homocysteinu se neliší u pacientů s AD v porovnání s věkově odpovídajícími kontrolami, avšak vyšší hladina homocysteinu byla spojená s rychlejším poklesem skóre kognitivních testů a omezením abstraktního myšlení. Cito se spolupracovníky (2010) našli u pacientů s AD vyšší hladinu homocysteinu a cysteinu, avšak tuto změnu vztahují spíše k věku než k onemocnění.

Metaanalýza devíti studií se standardizovanou metodikou vyhodnocení hladiny homocysteinu celkem u 631 pacientů s AD a 703 kontrol potvrdzuje vyšší hladinu homocysteinu u pacientů s AD o 1,04 (0,44–1,63) a tento nálezy spojuje s nižší hladinou tria vitamínů B – B6, B9 a B12 (Fuh, 2010). Tito autoři rovněž analyzovali tři kohortní studie (2 569 subjektů) a zjistili, že hyperhomocysteinémie udává relativní riziko pro AD 2,5 (1,38–4,56).

V britské randomizované a dvojité slepé studii sledovali 271 pacientů starších než 70 let s mírnou kognitivní poruchou (MCI). Polovina pacientů dostávala po dobu 24 měsíců kyselinu folovou (0,8 mg/den), vitamín B12 (0,5 mg/den) a vitamín B6 (20 mg/den), zatímco druhá polovina pacientů dostávala placebo. Na začátku a na konci studie provedli u 187 pacientů vyšetření kraniální MRI. Zjistili, že užívání vitamínů pacientům s hladinou homocysteinu >13 μmol/L snížilo rychlost atrofie mozku o 53 %. Vyšší rychlost atrofie byla spojena s nižším skóre kognitivních testů. Tito autoři jsou proto velmi optimističtí ve svých doporučeních podávat trio vitamínů B jako prevenci vzniku demence a AD (Smith et al., 2010). Tato zjištění jsou v souladu s předchozími studii (Vogiatzoglou et al., 2008), ve které sledovali po dobu pěti let markery stavu vitamínu B v organizmu u stárnoucí populace a zjistili, že snížení obsahu vitamínu B12 je spojeno s rychlejším snižováním objemu mozku.

To, že homocystein a nedostatek vitamínu B12 představují riziko pro vznik AD, dokumentuje i studie Hooshmanda et al. (2010). Tým zkušených autorů sledoval skupinu 271 osob bez demence ve věku 65–79 let po dobu sedmi let. Zjistili, že každé zvýšení hladiny celkového homocysteinu o 1 μmol/l je spojeno s relativním rizikem pro vznik AD 1,16 a tento vztah se prakticky nemění, ani když se zohlední věk, pohlaví, vzdělání, APOE, BMI, kouření, infarkty a velikost krevního tlaku.

Závěr

Poruchy v methionin-homocysteinovém cyklu byly převšedčivě dokumentovány u dětí s PAS. Snížená hladina glutathionu výrazně zvyšuje vulnerabilitu neuronů a astrocytů k poškození oxidačním stresem. Vysoký oxidační stress ovlivňuje i metabolismus glutamátu a vede k excitotoxickému poškození mozku. Pochopení těchto procesů poskytuje rovněž vědecké vysvětlení dlouhodobých pozorování klinických lékařů a rodičů o účinnosti vitamínů B6, B9 a B12 v amelioraci symptomů PAS. Některé studie z posledních let naznačují, že poškození v důsledku oxidačního stresu, poruch homocysteinového metabolismu a zánětů mohou přispívat k etiopatogenezi demencí a AD. Mnoho studií demonstruje, že v průběhu stárnutí se snižují hladiny B12 a folátu a zvyšuje se hladina homocysteinu (Clarke et al., 2004; Cito et al., 2010; Hoosmand et al., 2010; Smith et al., 2010). Vzhledem k mnohočetným patologickým účinkům zvýšené hladiny homocysteinu se tak jeví podávání tria B6, B9 a B12 jako možnost prevence a zpomalení neurodegenerativních změn v průběhu stárnutí.

Poděkování:

Podporováno výzkumným záměrem MSM 0021620806.

prof. RNDr. Anna Strunecká, DrSc.
Laborař biochemické neurofarmakologie
ÚLB, 1. LF UK v Praze
Albertov 4
128 00 Praha 2
e-mail: strun@natur.cuni.cz

Do redakce došlo: 11. 3. 2011
K publikaci přijato: 25. 3. 2011

LITERATURA

- Anello G, Gueant-Rodriguez RM, Bosco P, Gueant JL, Romano A, Namour B, Spada R, Caraci F, Pourie G, Daval JL, Ferri R. Homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2004; 15: 859-61.
- Bannai S, Tateishi N. Role of membrane transport in metabolism and function of glutathione in mammals. *J Membr Biol* 1986; 89: 1-8.
- Blaylock RL, Strunecká A. Immune-glutamatergic dysfunction as a central mechanism of the autism spectrum disorders. *Curr Med Chem* 2009; 16: 157-70.
- Brown AS, Bottiglieri T, Schaefer CA, Quesenberry CP, Jr., Liu L, Bresnahan M, Susser ES. Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 31-9.
- Brown AS, Susser ES. Homocysteine and schizophrenia: from prenatal to adult life. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 1175-80.
- Cito A, Porcelli B, Coppola MG, Mangiavacchi P, Cortelazzo A, Terzuoli L. Analysis of serum levels of homocysteine and oxidative stress markers in patients with Alzheimer disease. *Biomed Pharmacother* 2010; Oct 22. (Epub ahead of print).
- Chen CS, Chou MC, Yeh C, Yang YH, Lai CL, Yen CF, Liu CK, Liao YC. Plasma homocysteine levels and major depressive disorders in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18(11): 1045-8.
- Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, Nexø E, Bates C, Fletcher A, Prentice A, Johnston C, Ueland PM, Refsum H, Sherliker P, Birks J, Whitlock G, Breeze E, Scott JM. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004; 33: 34-41.
- Finkelstein JD. Inborn errors of sulfur-containing amino acid metabolism. *J Nutr* 2006; 136: 1750S-4S.
- Fuh JL. Homocysteine cognition and brain white matter hyperintensities. *Acta neurol. Taiwan*. 19(3), 150-2, 2010.
- Geier DA, Geier MR. A clinical and laboratory evaluation of methionine cycle-transsulfuration and androgen pathway markers in children with autistic disorders. *Horm Res* 2006; 66: 182-8.
- Geier DA, Kern JK, Garver CR, Adams JB, Audhya T, Geier MR. A prospective study of transsulfuration biomarkers in autistic disorders. *Neurochem Res* 2009; 34: 386-93.
- Hobbs CA, James SJ, Jernigan S, Melnyk S, Lu Y, Malik S, Cleves MA. Congenital heart defects, maternal homocysteine, smoking, and the 677 C>T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: evaluating gene-environment interactions. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 218-24.
- Hoosmand B, Solomon A, Kareholt I, Leiviska J, Rusanen M, Ahiluoto S, Winblad B, Laatikainen T, Soininen H, Kivipelto M. Homocysteine and holotranscobalamin and the risk of Alzheimer disease: a longitudinal study. *Neurology* 2010; 75: 1408-14.
- James SJ, Cutler P, Melnyk S, Jernigan S, Janak L, Gaylor DW, Neubrandner JA. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1611-7.
- James SJ, Melnyk S, Fuchs G, Reid T, Jernigan S, Pavliv O, Hubanks A, Gaylor DW. Efficacy of methylcobalamin and folic acid treatment on glutathione redox status in children with autism. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 425-30.
- James SJ, Melnyk S, Jernigan S, Cleves MA, Halsted CH, Wong DH, Cutler P, Bock K, Boris M, Bradstreet JJ, Baker SM, Gaylor DW. Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141B: 947-56.
- James SJ, Melnyk S, Jernigan S, Hubanks A, Rose S, Gaylor DW. Abnormal Transmethylation/transsulfuration Metabolism and DNA Hypomethylation Among Parents of Children with Autism. *J Autism Dev Disord* 2008; 38: 1976.
- James SJ, Melnyk S, Jernigan S, Pavliv O, Trusty T, Lehman S, Seidel L, Gaylor DW, Cleves MA. A functional polymorphism in the reduced folate carrier gene and DNA hypomethylation in mothers of children with autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B: 1209-20.
- Miller AL. The methionine-homocysteine cycle and its effects on cognitive diseases. *Altern Med Rev* 2003; 8: 7-19.
- Morillas-Ruiz JM, Rubio-Perez JM, Albaladejo MD, Zafrilla P, Parra S, Vidal-Guevara ML. Effect of an antioxidant drink on homocysteine levels in Alzheimer's patients. *J Neurol Sci* 2010; 299: 175-8.
- Mudd SH, Finkelstein JD, Refsum H, Ueland PM, Malinow MR, Lentz SR, Jacobsen DW, Brattstrom L, Wilcken B, Wilcken DE, Blom HJ, Stabler SP, Allen RH, Selhub J, Rosenberg IH. Homocysteine and its disulfide derivatives: a suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1704-6.
- Ošlejšková H, Pejšochová J. Autizmy. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106: 627-44.
- Pasca SP, Nemes B, Vlase L, Gagyi CE, Dronca E, Miu AC, Dronca M. High levels of homocysteine and low serum paraoxonase 1 arylesterase activity in children with autism. *Life Sci* 2006; 78: 2244-8.
- Pogribna M, Melnyk S, Pogribny I, Chango A, Yi P, James SJ. Homocysteine metabolism in children with Down syndrome: in vitro modulation. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 88-95.
- Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Effect of Homocysteine-lowering Therapy with Folic Acid, Vitamin B12 and Vitamin B6 on Clinical Outcome after Percutaneous Coronary Intervention. The Swiss Heart Study: a Randomised Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 973-79.
- Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, Oulhaj A, Bradley KM, Jacoby R, Refsum H. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010; 5(9): e12244.
- Spada RS, Stella G, Calabrese S, Bosco P, Anello G, Gueant-Rodriguez RM, Romano A, Benamghar L, Fontaine T, Gueant JL. Association of vitamin B12, folate and homocysteine with functional and pathological characteristics of the elderly in a mountainous village in Sicily. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 136-42.
- Strunecká A, Blaylock RL, Hyman MA, Paclt I. Cellular and Molecular Biology of Autism Spectrum Disorders. 232 pp, eBook Bentham Science Publishers, 2010.
- Strunecká A. Přemůžeme autizmus? ALMI, Blansko, 2009.
- Tu MC, Huang CW, Chen NC, Chang WN, Lui CC, Chen CF, Chen C, Wang YL, Lin YT, Chang CC. Hyperhomocysteinemia in Alzheimer Dementia Patients and Cognitive Decline after 6 Months Follow-up Period. *Acta Neurol Taiwan* 2010; 19: 164-73.
- Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: Plasma levels in health, disease, and drug therapy. *Clin Pharmacol* 1989; 114(5): 473-501.
- van der Put NM, van Straaten HW, Trijbels FJ, Blom HJ. Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview. *Exp Biol Med* 2001; 226: 243-70.
- Vogiatzoglou A, Refsum H, Johnston C, Smith SM, Bradley KM, de Jager C, Budge MM, Smith AD. Vitamin B12 status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly. *Neurology* 2008; 71: 826-32.
- Zhao W, Mosley BS, Cleves MA, Melnyk S, James SJ, Hobbs CA. Neural tube defects and maternal biomarkers of folate, homocysteine, and glutathione metabolism. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76: 230-6.