

Hyperhomocysteinemie jako rizikový faktor: fakt nebo fikce? – editorial

Editorial: Hyánek J et al. Je hyperhomocysteinemie stále jen zajímavý, ale diagnosticky nevýznamný laboratorní nálezn? Vnitř Lék 2005; 51(4): 462–470.

V. Soška

Oddělení klinického komplementu FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

Hyperhomocysteinemie (HCy) je dlouhou dobu diskutovaným potenciálním rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění (KVO). V poslední době se dostává do popředí zájmu a v této souvislosti se zvyšuje i zájem o stanovení koncentrace v krvi. Je ale HCy skutečně nezávislým rizikovým faktorem KVO? Metaanalýzy retrospektivních i prospektivních epidemiologických studií prokázaly vztah mezi HCy a rizikem aterosklerotického onemocnění cév. Existuje zatím jen jediná studie, která hodnotila použitelnost HCy k předpovědi rizika [1]. Tato studie však byla provedena pouze na souboru osob s již manifestním kardiovaskulárním onemocněním (v sekundární prevenci) a její výsledky nelze aplikovat do primární prevence.

Hlavní problém homocysteinu jako potenciálního rizikového faktoru ale spočívá v něčem jiném. Není totiž stále jasné, zda je HCy příčinným faktorem akcelerace aterosklerózy, nebo je jen spojen s dalšími spolupůsobícími rizikovými faktory, nebo zda je dokonce pouze ukazatelem přítomnosti cévního onemocnění bez kauzálního vztahu (obdobně to nevíme u CRP – je CRP kauzálním faktorem nebo je jen ukazatelem rizika?). Pokud je nějaký rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění

faktorem kauzálním, pak jeho eliminace musí snížit výskyt KVO a zlepšit prognózu nemocných. Znat odpověď na tuto otázku má zásadní význam pro strategii ve vyšetřování hladiny homocysteinu a pro eventuelní léčebný přístup k osobám s HCy. Pokud by byla HCy příčinou cévního poškození, pak by její snížení (např. vitaminy skupiny B) zlepšilo prognózu osob s HCy. Pokud by ale byla pouze ukazatelem již existujícího cévního postižení nebo by byla spojena s jinými spolupůsobícími rizikovými faktory, pak by snižování hladiny homocysteinu prognózu osob se zvýšenou hladinou nezměnilo. Cílem naší léčby by neměla být „úprava patologické laboratorní hodnoty“. Léčba by měla mít klinický dopad (tedy v tomto případě snížení morbidita a mortality na KVO), jinak je její přínos velmi sporný.

Odpověď na otázku, zda je HCy kauzálním rizikovým faktorem, mohou dát pouze velké randomizované kontrolované intervenční studie s vitaminy, snižujícími koncentraci HCy, jejichž primárním cílem nebude snížení hladiny homocysteinu, ale morbidita a mortalita na KVO u léčných osob, resp. mortalita celková. Takovéto studie odpoví nejen na otázku, zda substituce těmito vitaminy snižuje nejen HCy, ale přede-

vším zda přináší nemocným prospěch – tedy zda snižuje celkovou a kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Řešením mohou být také výsledky rozsáhlé populační intervenční studie, probíhající t.č. v USA, kdy jsou některé složky potravy fortifikovány vitaminy snižujícími hladinu homocysteinu [5].

Zatím byly ukončeny pouze dvě menší intervenční studie s vitaminy skupiny B, zaměřené na klinické důsledky léčby HCy. Jejich výsledky jsou bohužel rozporné:

1. Studie autorů Schnyder et al. 205 pacientů po koronární angioplastice bylo randomizováno k léčbě placebem nebo vitaminy snižujícími hladinu homocysteinu. Ve skupině léčené vitaminy došlo ke snížení hladiny homocysteinu a snížilo se i riziko vzniku restenózy. Léčba ale bohužel neměla žádný vliv na výskyt infarktu myokardu a úmrtnost v léčené skupině byla stejná jako ve skupině placebové [7]. Výsledky navíc nelze aplikovat na osoby s jiným aterosklerotickým onemocněním než s postižením koronárních cév.

2. Studie autorů Lange et al. Soubor 626 pacientů po koronární angioplastice byl randomizován k léčbě vitaminy nebo placebem. Ve skupině s vitaminy se snížila hladina homocysteinu, ale významně se zvýšil vý-

skyt restenóz a koronárních příhod oproti skupině placebové [4].

Nicméně tyto studie byly příliš malé a nelze z nich dělat jakékoliv předčasné závěry. Skutečně velké intervenční studie, které mohou dát jasnou odpověď, teprve probíhají. V této souvislosti se domnívám, že zatím nenastal čas na screenování hladiny HCy v populaci (mimo jiné i proto, že jde o vyšetření finančně velmi náročné, jehož klinický dopad je zatím sporný). Je však velmi dobře, že se touto problematikou zabývají specializovaná pracoviště. V některých případech je toto vyšetření pro nemocné nepochybně přínosem, jak ukazují kazuistiky v článku v tomto čísle časopisu.

Nelze ale souhlasit s tvrzením autorů v úvodu jejich článku, že téměř u poloviny pacientů s akutním infarktem myokardu nacházíme nezvýšenou hladinu cholesterolu. Je to jen otázka nastavení hranice pro „zvýšenou“ hladinu cholesterolu. Bude-li tato hranice např. 5,8 mmol/l, mohou mít autoři pravdu. Podle výsledků posledního hodnocení studie MONIKA (Cífková et al) je průměrná hladina cholesterolu v naší populaci 5,9 mmol/l u mužů a 5,8 mmol/l u žen. To ovšem neznamená, že hladina cholesterolu 5,8 mmol/l je hladinou normální. Intervenční studie se statiny jasně prokázaly, že snížení hladiny cholesterolu pod 5,0 mmol/l a snížení LDL-cholesterolu pod 2,6 mmol/l významně snižuje výskyt kardiovaskulárních onemocnění a zlepšuje prognózu pacientů [6]. Současná do-

poručení pro prevenci a léčbu KVO proto stanovují pro osoby ve vysokém riziku a osoby v sekundární prevenci cílové hladiny pro celkový cholesterol pod 4,5 mmol/l a pro LDL cholesterol pod 2,5 mmol/l [2]. Bude-li tato doporučení akceptovat, pak „nezvýšenou“ hladinu cholesterolu nalezneme jen u zlomku pacientů s infarktem myokardu.

Podle konsenzu odborníků, kteří se věnují problematice homocysteinu, má v současné době vyšetřování hladiny HCy v krvi pouze několik poměrně jasných indikací [3]:

1. u osob v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění, u kterých nenalezneme žádný z hlavních rizikových faktorů, které manifestaci KVO vysvětlují: t.j. zvýšení LDL-cholesterolu, snížení HDL-cholesterolu, zvýšený krevní tlak, diabetes mellitus, nebo kouření;

2. u osob v primární prevenci se závažnou rodinnou anamnézou předčasného výskytu kardiovaskulárních onemocnění (prvostupňová příbuzní, muži < 55 let, ženy < 65 let věku), kdy chybí všechny výše uvedené hlavní rizikové faktory;

3. u osob s těžkou nebo recidivující formou kardiovaskulárních onemocnění, k níž dojde i přes optimální léčbu a eliminaci všech výše uvedených hlavních rizikových faktorů (farmakologickou léčbou + úpravou životního stylu).

V těchto případech je stanovení hladiny homocysteinu indikováno a léčebná intervence je opodstatněná.

Literatura

1. Acevedo M et al. Elevated fibrinogen and homocystein levels enhance the risk of mortality in patients from a high risk preventive cardiology clinic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1042–1045.
2. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601–1610.
3. Hackman DG et al. Emerging risk factors for the atherosclerotic vascular disease. A critical review of the evidence. *JAMA* 2003; 290: 932–940.
4. Lange HW et al. Folate therapy increases in-stent restenosis: results from the Folate After Coronary Intervention Trial (FACIT). Presented at: American College of Cardiology 52nd Annual Scientific Meeting: Chicago, March 30, 2003.
5. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RG. Homocysteine, diet and cardiovascular diseases: a statement of health care professionals from Nutrition Committee American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 178–182.
6. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
7. Schnyder G et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocystein levels. *N Engl J Med* 2001; 345: 1593–1600.

doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

www.fnusa.cz

e-mail: vladimir.soska@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 23. 5. 2004

www.vnitrnilekarstvi.cz