

# Návrh na homocysteínový konsenzus.

## Preambula

Homocysteínový konsenzus I (HKI) z roku 2003 (Lietava, Dukát et al. 2003) odrážal konsenzuálny názor, že hyperhomocysteínémia (hyperHCY) by mohla byť rizikový faktor aterosklerózy, ktorý vyplňa priestor v stanovení celkového rizika život ohrozujúcich kardiovaskulárnych príhod (ŽOKP), ktoré nevysvetľujú klasické rizikové faktory ako je fajčenie, hypertenzia, dyslipidémia, diabetes mellitus. Pri absencii intervenčných klinických štúdií ovplyvňujúcich hladiny HCY sa HK I zakladal na úrovni IIb – a nešpecifikoval, či je homocysteín rizikový faktor alebo rizikový marker. Slovenský HK I bol analogický odporúčaniam iných európskych krajín ako bol DACH, alebo odporúčaniam viacerých odborných spoločností v USA alebo Japonsku (Stanger, Herrmann et al. 2003, Stehouwer and van Guldener 2003, Houston 2004, Refsum, Smith et al. 2004, Chamberlain 2005, Mosca, Banka et al. 2007, Teramoto, Sasaki et al. 2013).

Ukončenie veľkých klinických intervenčných štúdií výrazne zlepšilo jednak chápanie významu hyperHCY pre etiopatogénu aterosklerózy a na druhej strane spochybnilo potrebu liečby.

Nový Homocysteínový konsenzus II (HKII) odráža poznanie, že hyperHCY je skôr rizikový marker ako faktor a liečba hyper-HCY neprináša predpokladané zníženie morbidity a mortality kardiovaskulárnych ochorení. Zároveň na základe medicíny založenej na dôkazoch (EBM) upresňuje diagnózy alebo stavy v kardiológii, kde stanovenie HCY môže priniesť klinický efekt.

Kategória a úroveň dôkazov pre vplyv homocysteínu na KV mortalitu a morbiditu bola hodnotená podľa bola Hayes 2001

Kvalita	Typ dôkazu			
Ia	Systematické prehľady RCTs			
Ib	Jednotlivé RCTs			
Ic	Všetky prípadové štúdie			
IIa	Systémový prehľad kohortových štúdií			
IIb	Jednotlivé kohortové štúdie			
IIcIIIa	Výskum priebehov			
IIIc	systematický prehľad prípadových štúdií			
IV	jednotlivé prípadové štúdie			
V	Názory expertov			

## 1. Úvod

Vysoko zvýšené hladiny homocysteínu  $\geq 100$   $\mu\text{mol/l}$ , spôsobujúce až homocystínúriu, sú

prítomné u ťažkých malnutričných stavov alebo deficiencií vitamínov B6, B12 a kyseliny listovej ako aj u vrodených enzymatických defektoch. Tieto stavy sú spojené s ťažkými orgánovými abnormalitami, ako sú okulárne lézie (ectopia lentis), osteoporóza, poruchy CNS (mentálna retardácia, psychické abnormality) vaskulárne postihnutia (najmä tromboembolické príhody) a nie sú hodnotené v HKII.

Naproti tomu mierne zvýšené hladiny (mierna hyperhomocysteinémia bola definovaná ako koncentrácia 15-30  $\mu\text{mol/l}$  homocysteínu v plazme) sú spojené s kardiovaskulárnymi ochoreniami, vrátane ischemickej choroby srdca, cerebrovaskulárnych ochorení i ischemickej choroby dolných končatín

Z populačného hľadiska je mierna hyperhomocysteinémia významnejšia ako vysoká, pretože má vyššiu prevalenciu a na rozdiel od vysokej je asymptomatická (Boushey, Beresford et al. 1995). Príčiny miernej hyperhomocysteinémie možno rozdeliť na genetické a ostatné. Genetické poruchy sa môžu vyskytovať jednak v homozygotnej forme, vtedy sú však príčinou ťažkého klinického syndrómu - homocysteinúrie, v heterozygotnej forme sa jedná hlavne o mutáciu génu pre 5,10-metyléntetrahydrofolát reduktázu, ktorá asociuje s inými faktormi ako je nedostatočný príjem kyseliny listovej, vitamínov B6 a B12, renálna insuficiencia alebo nefropatia, lieková toxicita (bližšie vid Tabuľku 2).

## **2. Vymedzenie rámca Homocysteínového konsenzu II**

1. Homocysteínový konsenzus II sa týka pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami (vznik, progresia a rekurencia ischemickej choroby srdca, fatálne i nefatálne infarkty myokardu, chronické srdcové zlyhanie, ischemická choroba dolných končatín, disekcia aorty, venózne trombózy a tromboembolické príhody, fatálna aj nefatálna náhla cievna mozgová príhoda, artériová hypertenzia, celková kardiovaskulárna mortalita...)
2. Homocysteínový konsenzus II sa pojednáva o ľahkej a stredne závažnej hyperhomocysteinémii (15-99  $\mu\text{mol/l}$ ) bez ohľadu na pôvod (nutrične, epigeneticky, geneticky (platí pre heterozygotickú formu) podmienená hyperHCY)

## **3. Význam homocysteínu.**

Homocysteín je sulfhydrylová aminokyselina, obsahujúca síru a je intermediárnym metabolitom metionínu. HCY objavil nositeľ Nobelovej ceny de Vigneaud v roku 1934. V roku 1962 bola opísaná vrodená hyperhomocysteinémia u mentálne retardovaných detí, u ktorých sa vyskytovala ťažká ateroskleróza ciev, a takmer súčasne bola opísaná akcelerácia aterosklerotických zmien u pacientov s autozomálne recesívnym typom defektu enzýmu cystationín-beta-syntázy v pečeni. (Carson and Neill 1962, Gerritsen and Waisman 1964), Až v roku 1989 sa zistilo, že už mierne zvýšená koncentrácia homocysteínu v krvi je úzko spätá s výskytom predčasnej aterosklerózy a recidivujúcich tromboembólií (Ueland and Refsum 1989, Ueland and Refsum 1989).

V 90. rokoch minulého storočia vzniká tzv. homocysteínová teória aterosklerózy založená na početných experimentálnych a observačných štúdiách, ktoré nachádzali hyper HCY v takmer všetkých metabolických cestách potencujúcich aterosklerotický proces. Experimentálne a humánne štúdie dokumentujú, že akútna hyperHCY navodená zvýšenou hladinou metionínu navodí endoteliálnu dysfunkciu, akceleruje progresiu aterosklerotickú plátu a podporuje protrombogénny stav (Bolander-Gouaille 2002).

HCY zhoršuje funkciu endotelu multifaktoriálne cestou oxidácie lipoproteínov s nízkou denzitou (LDL) zvýšením adhézie monocytov na cievnu stenu, zvýšeným spätným vychytávaním lipidov a ich uskladnením v stene cievy, aktiváciou zápalu, stimuláciou proliferácie hladkej svaloviny ciev, aktiváciou koagulačných faktorov a trombocytovou dysfunkciou (Kaul et al. 2006).

Početné prierezo­vé epidemiologické štúdie jednoznačne dokazujú, že zvýšená hladina HCY je priamoúmerne asocio­vaná so zvýšenou kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou ochorení rovnako u mužov a žien (Hankey and Eikelboom 1999, Voutilainen, Lakka et al. 2000, Voutilainen, Lakka et al. 2000). Hladiny homocysteínu sú vyššie u pacientov s dokázanou ischemickou chorobou srdca v porovnaní s klinicky zdravou populáciou. Podľa pôvodných odhadov a HCY mal podieľať asi 10% na celkovej úmrtnosti na kardiovaskulárne ochorenia ako sú infarkt myokardu alebo mozgová porážka. Vzostup homocysteínu o 5 umol/l je asocio­vaný so zvýšením rizika kardiovaskulárnych príhod o 20% (Boushey, Beresford et al. 1995).

Prevalencia hyperhomocysteinémie je vo všeobecnej populácii cca 5% a u pacientov s klinicky manifestnými prejavmi aterosklerózy sa pohybuje medzi 14%-47%. Na Slovensku prvé výsledky u pacientov s prekonaným IM publikovali Rašlová a spolupracovníci, ktorí zistili asi 30% výskyt, výsledky Lietavu a spolupracovníkov potvrdzujú tieto vysoké hodnoty u pacientov s dokumentovanou ICHS ako aj u bežnej populácie. Ďalšie štúdie potvrdili aj relatívne vysoké hladiny u rómskej populácie a u osôb s s defektom génu pre C677T metyléntetrahydrofolát reduktázu HFR) (Lietava, Dukát et al. 2000, Rašlová, Smolková et al. 2001, Gašparovič, Rašlová et al. 2004, Lietava, Dukat et al. 2012)

HCY a aterosklerotické postihnutie cievneho systému je stále kauzálné nejasné a vynára sa čoraz viac publikácii, ktoré kauzalitu spochybňujú (Kaul, Zadeh et al. 2006, Smulders and Blom 2011) a jedným z určujúcich faktorov sa javí nízka hladina folátov. Prospektívna štúdia Kuopio ischemic heart disease risk factor demonštrovala, že nízke hladiny folátov predikovali výskyt KV príhod nezávisle od hladín HCY (Voutilainen, Lakka et al. 2000, Voutilainen, Virtanen et al. 2004).

Tzv. homocysteínová hypotéza bola zásadne spochybnená absenciou priameho dôkazu priaznivého efektu poklesu KV mortality a morbidity po dietárnom alebo medikamentóznom znížení HCY (Martí- Carvajal, Sola et al. 2017).

Veľké prospektívne štúdie (Tab. 3) jednoznačne preukázali, že zníženie hladiny HCY nie je adekvátne spojené so znížením mortality a morbidity a KV ochorenia.

Komisia Spojených štátov pre prevenciu (US Preventive Service Task Force) publikovala v roku 2009 meta-analýzu vplyvu nových rizikových faktorov na koronárnu chorobu srdca a konštatovala, že ani jedna populačné prospektívna štúdia nedokázala prínos zníženia HCY na KV príhody (Helfand, Buckley et al. 2009) .

Odporúčenia Japonskej aterosklerotickej spoločnosti pre diagnostiku a prevenciu aterosklerotických KV ochorení zaraďujú homocystein do skupiny rizikových markerov alebo faktorov hodných zváženia bez bližšej špecifikácie. Konštatujú jednak asociáciu s ICHS a NCMP ako aj zvýšené relatívne riziko pre IM, ale aj chýbajúci efekt zníženia HCY na KV mortalitu a morbiditu (Teramoto, Sasaki et al. 2013).

Je zrejmé, že vzťah medzi KV ochoreniami a HCY je voľný a skreslený početnými interferujúcimi faktormi ako je nízka hladina folátu, vitamínov B6 a B12, ako aj faktormi ovplyvňujúcimi vstrebávanie vitamínov v tráviacom trakte a ich vylučovanie obličkami (napr. pri chronickej renálnej insuficiencii).

Hodnotenie postavenia homocysteínu pre prognózu pacienta však dosiaľ nie je definitívne. Komisia Spojených štátov pre prevenciu (US Preventive Service Task Force) poukázala aj na skutočnosť, že ak sa hyperHCY zakalkuluje do Framinghamskeho skórovacieho systému, potom každý vzostup Hcy o 5 umol/l zvyšuje riziko KV príhod o 9%, nezávisle od ostatných rizikových faktorov (Helfand, Buckley et al. 2009). Analogickú analýzu realizovali Veeranna a spolupracovníci na populáciách zaradených do štúdií The Third National Health and Nutrition Examination Survey, (NHANES III – 6797 osôb) a Multiethnic Study on Atherosclerosis (MESA – 6450 osôb) (Veeranna, Zalawadiya et al. 2011) a opäť potvrdili prínos zvýšenej hladiny HCY pre identifikáciu osôb s vysokým rizikom – hladiny nad 15 umol/l viedli k reklasifikácii cca 15% osôb vo všeobecnej populácii a cca 20% osôb so stredne zvýšeným KV rizikom. Paynterová a Cooková poukázali na modeli odvodenom z reprezentatívnej štúdie Women's Health, že zakomponovanie homocysteínu do predikcie KV rizika zvýši schopnosť identifikovať ohrozené osoby v skupine s intermediálnym rizikom, ale nie vo všeobecnej populácii (Paynter and Cook 2016).

Doteraz však platí, že neexistuje cieľená štúdia, ktorá by sledovala efekt liečby HCY na reklasifikovanú populáciu zo stredne zvýšeným rizikom (Helfand, Buckley et al. 2009) Swiss heart study (Schnyder, Roffi et al. 2002) sledovala potrebu reintervencie po úspešnej angioplastike u pacientov so signifikantnou stenózou koronárnych artérií. V randomizovanej dvojito slepej placebo kontrolovanej štúdií dokázali v intervenovanej skupine pokles potreby opakovanej intervencie. Masívna liečba znížila priemernú hladinu HCY na 7.5 umol/l, čo sa nepodarilo iným štúdiám.

Holmesová a spolupracovníci vydali v roku 2011 odporúčania na príjem folátu s ohľadom na prevenciu NCMP aj zo zohľadnením MTHFR genotypu, kde konštatovali, že štúdie v krajinách s vysokým príjmom folátu nepreukázali prínos liečby zameranej na zníženie homocysteínu. Meta-analýza štúdií zohľadňujúcich varianty MTHFR-677C→T ukázala, že zníženie HCY je asociované s výraznejším poklesom NCMP iba v krajinách s nízkymi hladinami folátu (RR – 0.78 (95% CI 0.68-0.90), v krajinách s vysokými hladinami je prínos neistý (RR = 0.94 950 CI 0.85-1.04). Suplementácia resp. liečba pacientov s genetickými variantmi nemal výraznejší vplyv na NCMP, ale panel upozorňoval na riziko biasu dané nízkym počtom sledovaných osôb (Holmes, Newcombe et al. 2011, Clarke, Bennett et al. 2012)

#### **4. Metabolizmus a determinanty hladín homocystínu**

Homocysteín je aminokyselina vznikajúca demetyláciou metionínu, ktorý sa prijíma v potrave vo forme živočíšnych bielkovín. K metabolizmu metionínu sú potrebné kofaktory (folát, vitamíny B6 a B12), ktorých prítomnosť alebo nedostatok, či dokonca absencia, určujú cestu odbúrania homocysteínu

- 1) remetyláciou za prítomnosti kofaktorov folátu a kyanokobalamínu alebo
- 2) trans-sulfuráciou na cysteín a jeho následné vylúčenie v močom za účasti pyridoxínu.

Zvýšená homocysteínémia môže byť podmienená rôznorodými faktormi, ktoré vytvárajú často protikladnú štruktúru mechanizmov, vedúcich k hyperHCY. Tabuľka 4 sumarizuje najčastejšie faktory.

Tabuľka 4. Zvýšená hladina homocysteínu je determinovaná:

- a) genetickými faktormi a doteraz je známych cca 70 rôznych defektov metabolizmu HCY s heterozygotným výskytom 1/150 probandov)

Hlavné regulačné enzýmy  
defekty cystation beta-syntázy,  
methionín syntázy 5,

Vedľajšie regulačné enzýmy

metyléntetrahydrofolát reduktáza, MTHFR 677CT (TT)  
metyléntetrahydrofolát reduktáza MTHFR 1298A>C (AA, CC)  
metyléntetrahydrofoláthomocysteínmetyltransferáza MTR 2756A>G (AA)  
methionín syntáza reduktáza MTRR 66A>G (AG)  
cystation beta-syntázy CBS 884ins68 (WW, WI)  
betaín-homocysteínin metyltransferáza (BHMT)  
metionín adenosyltransferáza IA (MATIA)  
S-adenosyl-L-homocysteín hydroláza (AHCY)  
yystationín-β-lyáza (CBL)

- b) faktormi životného štýlu - hladiny homocysteínu rýchle (radovo v dňoch) reagujú na faktory životného štýlu.

–nevhodné nutričné faktory (deficit folátu, vitamínov skupiny B, diéta s nízkym obsahom ovocia, zeleniny a cereálií, alebo naopak prísne veganská diéta, diéta s vysokým obsahom metionínu – napr. červené mäso, diéta s vysokým príjmom tukov, nadmerný príjem mliečnych produktov, nízka hladina betaínu, nedostatočný príjem magnézia,  
-abúzy – fajčenie (vzostup 0.5-1% na každú cigaretu), nadmerný príjem alkoholu  $\geq 3$  drinky denne, nadmerný príjem kofeínu., drogy

- c) ochoreniami najmä v spojení

- **s poruchou vstrebávania alebo metabolizmu HCY**– ochorenia tráviaceho traktu ako je perniciózna anémia, coeliakia alebo Crohnova choroba ďalej hypotyroidizmus, renálne zlyhanie
- **s malignitami** - akútna lymfoblastická leukémia, rakovina pankreasu, ovárii a prsníka, kolorektálny karcinóm
- **neurodegeneratívnymi ochoreniami** – demencia a Alzheimerova choroba, psychózy ako schizofrénia, ataxie, epilepsia, senzorické i motorické periférne neuropatie, sensorineurálna strata sluchu, makulárna degenerácia, zhoršovanie kognitívnych funkcií, fibromyalgie a únavový syndróm
- **teratogenicitou, vývojovými vadami a pôrodnými komplikáciami** - defekty neurálnej trubice - najmä typu spina bifida, orofaciálne rozštepky, vývojové vady končatín, vitium cordis, spontánne aborty, placentárne vaskulopatie, pre-eklampsia,

- **rôznymi inými:** diabetes mellitus a jeho komplikácie - kardiovaskulárne komplikácie, retinopatia, neuropatia
- reumatoidná artritída, chronické zápalové ochorenia vo všeobecnosti, ťažká psoriáza; osteoporóza, eklampsia,

d) liekmi ako sú donory NO, metotrexát, biguanidy, sulfasalazín, fenytoín, karbamazepín, levodopa, niacín, fenofibrát, cyklosporín, teofylín, cholestyramín, kolestipol, metformín, diuretiká, viaceré ATB - (trimetoprim, kotrimoxazol, klioqionol) antagonistami vitamínu B6 ako syntofylín, estrogénová hormonálna liečba, azarabín, nikotín.

e) neovplyniteľnými faktormi ako je vek a pohlavie - doteraz nie je jednoznačne jasná ich závislosť s HCY – u žien nekonzistentne nachádzame o 1-2 umol/l nižšiu hladinu. Homocysteín paralelne s vekom hladina mierne stúpa (Hankey and Eikelboom 1999). Nie je zrejmé, či obidve závislosti nie sú len odrazom nesprávneho resp. odlišného stravovania u mužov.

Bližšie vid (Houston 2004, Pizzorno 2014, Ganguly and Alam 2015, Kumar, Palfrey et al. 2017)

## 5. Odber a meranie hladín homocysteínu

Hladiny homocysteínu merané za štandardných podmienok nalačno vykazujú vysokú reprodučibilitu (rozdiely menej ako 7%) a jednorazový odber má dostatočnú výpovednú hodnotu. Nutné je rýchle spracovanie odberu – za každú hodinu skladovania pri izbovej teplote stúpa hladina o 10%. Optimálny je odber do ľadu a rýchla analýza vzorky. Stanovenie homocysteínu v moči pre hladiny definované v týchto odporúčaní nemá význam, pretože iba menej ani 1% HCY sa nachádza v moči po filtrácii v obličkách – klinicky relevantná homocysteínúria je teda prítomná u homozygotných foriem, ktorých sa HK II netýka.

Výpovedná hodnota metionínového záťažového test oproti štandardnému odberu nalačno nebola definitívne určená. Vhodná je súčasná analýza jednotlivých kofaktorov metabolizmu (kyselina folová, vitamíny B6 a B12), ktorá poskytuje informácie o ceste odbúravania metionínu., resp. homocysteínu (Still and McDowell 1998, Myers, Christenson et al. 2009).

Analogicky ako u cholesterolu aj normálna hladina homocysteínu bola určená arbitrárne a tiež môžeme očakávať posun smerom nadol. Hladiny homocysteínu sú klasifikované nasledovne následovne:

normálna hladina	< 15 umol/l,
mierne zvýšená	15-30 umol/l,
stredne zvýšená	30-100 umol/l
ťažká	>100 umol/l.

Vo viacerých intervenčných štúdiách a ich metaanalýzach boli arbitrárne použité hodnoty menej ako 6,3 res 8 umol/l, ktoré boli asociované so signifikantnou redukciovou KV príhod. (Still and McDowell 1998, Broxmeyer 2004, Houston 2004)

Základnou metódou pre stanovenie plazmatických hladín homocysteínu je plynová chromatografia – HPLC, v posledných rokoch za však začínajú používať aj ďalšie ako je

enzýmová imunoesej (EIA) - stanovenie, ktoré je podstatne lacnejšie a menej pracné. Pri porovnávaní jednotlivých metód HPLC aj špičkové pracoviská udávajú vysokú variabilitu jednak medzi použitými metódami a jednak pri opakovaných odberoch. Rozdiely medzi metódami i medzi dňami zvyčajne nepresahovali 10%, ale vo výnimočných prípadoch boli konštatované až 5 mikromolové rozdiely (Dias, Bamforth et al. 1998). Všeobecne platí, že HPLC má najvyššie namerané hodnoty a EIA metóda poskytuje nižšie hodnoty aj pri dodržaní všetkých laboratorných metodologických postupov (Pfeiffer, Huff et al. 1999). Ďalšie používané metódy zahŕňajú kapilárnu elektroforézu, plynovú chromatografiu-hmotovú spektrografiú, imunoeseje. Vzhľadom na značné rozdiely medzi jednotlivými metódami je používať u individuálneho pacienta tú istú metódu pre posudzovanie dynamiky zmien hladiny HCY.

## 6. Liečba hyperhomocysteinémie

Závislosť hladiny homocysteínu na nadmernom príjme živočíšnych bielkovín a nedostatočnom príjme ovocia a zeleniny resp. kyseliny folovej, vitamínov B6 a B12 priamo predurčovala homocystein ako ľahko ovplyvniteľný rizikový marker pre redukciu KV príhod.

Výsledky intervenčných aj observačných štúdií potvrdzujú, že zvýšené hodnoty HCY asociujú s kardiovaskulárnymi ochoreniami, ale výsledky nepodporujú potrebu suplementácie folátom vitamínom B12 alebo B6 za účelom redukcie KV príhod a pretože táto neprináša prospech pre pacienta.

Určitý benefit možno očakávať u nízkofolátovej populácie so zvýšeným KV rizikom, ale doterajšie poznatky sú iba na úrovni IV – prípadových štúdií. Situácia nie je definitívne jasná - objavili sa analýzy naznačujúce, že viaceré intervenčné štúdie nedosiahli efektívne zníženie hladiny HCY pod 6,3 res.8  $\mu\text{mol/l}$ , res. pokles o 20%, ani nezohľadňovali pacientov s normálnymi vstupnými hladinami HCY, so zníženými renálnymi funkciami, zhoršeným vstrebávaním HCY, čím sa skreslil celkový účinok intervencie.

Napr. Flicker a spolupracovníci zistili že v skupine 299 seniorov nad 75 rokov suplementácia vitamínmi B6, B12 a kyselinou folovou počas dvoch rokov znižovala HCY u tých seniorov, ktorí mali pri vstupe do štúdie najväčší deficit daných vitamínov a najvyššie hladiny HCY (Flicker, Vasikaran et al. 2006).

## 7. Záver – Odporúčania pre prax.

Intervencia podľa súčasných poznatkov EBV nie je indikovaná a panel odborníkov zastáva nasledujúce stanovisko do praxe pre liečbu a prevenciu KV ochorení.

1. Preventívne podávanie multivitamínov pre zníženie hladiny homocysteínu podľa doterajších vedomostí založených na EBV do všeobecnej populácii nemá podporu. Populačný skrining nie je indikovaný - Úroveň dôkazov Ia
2. Terapeutické podávanie multivitamínov pre zníženie hladiny homocysteínu podľa doterajších vedomostí založených na EBV v populácii pacientov v sekundárnej i a terciárnej prevencii nemá význam. Populačný skrining nie je indikovaný.. Úroveň dôkazov Ia
3. Nebol dostatočne preskúmaný prínos stanovenia HCY pri rozhodovaní o začatí antihypertenzívnej alebo hypolipidemickej liečby. Populačný skrining nie je indikovaný, iba vyšetrenie u individuálneho pacienta. Úroveň dôkazov IIa

U individuálnych pacientov podľa bodu HK2 je postup založený iba na individuálnom rozhodnutí lekára, ktorý uváži potrebu znížiť hladinu HCY a mal by sa riadiť nasledujúcimi zásadami :

1. Úprava behaviorálnych faktorov (prestáť fajčiť, v prípade potreby znížiť príjem alkoholu a kofeínu, obmedziť jedlá bohaté na metionín (najmä červené mäso) (Nicoll, Howard et al. 2015)

U pacienta so sedanterizmom a/alebo s nadváhou zredukovať hmotnosť a zvýšiť fyzickú aktivitu podľa doterajších odporúčení pre prevenciu KV ochorení – dlhodobý vytrvalostný tréning znižuje hladiny HCY (Herrmann, Schorr et al. 2003).

Ale CAVE! Pri metaanalýze vplyvu záťaže na homocysteín, jednorazové aeróbne cvičenie zvyšuje hladiny HCY o 1.18 (95% KI 0.71-1,65) umol/l; a vytrvalostný tréning s nízkou až strednou intenzitou paradoxne až o 1.39 (95% KI 0.9-1.89) umol/l. Na druhej strane rezistentný tréning znižuje plazmatické koncentrácie homocysteínu o 1.53 (95% KI -2.77-0.28) umol/l. (Vincent, Braith et al. 2003, Deminice, Ribeiro et al. 2016).

2. Intervencia folátom a vitamínmi skupiny B má byť realizovaná až po stanovení deficitu jednotlivých vitamínov. Uprednostniť zmenu diéty na stravovacie návyky s vysokým obsahom chýbajúcich vitamínov pred paušálnou vitamínovou suplementáciou.
3. Až po zlyhaní úpravy životosprávy je možné použiť vitamínovú suplementáciu v rozsahu dávkovania, ktoré bolo použité v prospektívnych štúdiách a znižovalo HCY (Vid. Tab. 3) Pomerné dávkovanie jednotlivých nebolo sledované ani ho nemožno stanoviť, uvádzame rozsah dávok použitých v prospektívnych štúdiách:
  - 3.1. kyselina folová – 100-1000 ug/deň
  - 3.2. vitamín B12 – 2,4 – 5 ug/deň
  - 3.3. pyridoxín – 10-20 mg/deň

Dĺžka terapie ani jej preventívny účinok nie sú známe, bezpečnosť je overená.

Málo početné a nedostatočne výpovedné štúdie poukazujú, že homocysteín sú schopné znížiť aj ďalšie nutraceutiká: N-acetyl-cysteín (NAC), Omega 3 mastné kyseliny, taurín, trimetylglycín (v minulosti nazývaný betaín), cholín, vitamín B2 (riboflavín). Ich dlhodobé používanie vo vzťahu k HCY nebolo dosiaľ sledované a nemôže byť zatiaľ ani odporúčené.

Tabuľka 2. Prehľad štúdií v sekundárnej prevencii zameraných na zníženie hladín homocysteínu.

Autor/ACRONYM	Populácia	Počet	Dĺžka	Liečba	Výsledok	Podskupinová analýza
(Pettigrew, Bang et al. 2008)  VISP	Ischemická NCMP	2124	24 m	Vit B	NA	Predikcia NCMP a koronárnej choroby srdca
(Toole, Malinow et al. 2004)	Ischemická NCMP	1827 1853	24 m	VD – 25 mg B6+ 0,4 mg B12 + 25	RR pre reNCMP 1.0	



VISP				mg kys.listovej ND – 0,2 mg B6 + 6 ugr B12 + 20 ugr kys.listovej	Hraničný efekt v ND skupine pre ICHS	
(Bønaa, Njølstad et al. 2006) NORVIT	St.p. IM	3749	40 m	1. 0.8 mg kys. listovej + 0.4 mg B12 + 40 mg B6 2. 0.8 mg kys. listovej +0.4 mg B12 3. 40 mg B6 4. Placebo	RR pre reIM, NCMP, náhlu smrt' = 1.08 (0.93-1.25) v sk. 2, 1.14 (0.98- 1.32) v skupine 3 a 1.22 (1.0- 1.50 v su. 1.	Hranične významn ý vzostup všetkých príhod pri multivita mínovej liečbe.
HOPE 2 (Investigators 2006)	Cievne príhody alebo DM	5522		1. 2.5 mg kys. listovej + 50 mg B6, 1 mg B12 2. Placebo	Nemá význam  RR pre KV smrt' 0.96 (0.81-1.13) IM (0.98 (0.85-1.14) RR pre NCMP 0.75 (0.59- 0.97) IAP (1.24 (1.04-1.49)	
(Armitage, Bowman et al. 2010)  SEARCH	St.p. IM	12 064	80 m	1. 2 mg/d folátu + 1 mg/d B12 2. Placebo	1.04 (0.97- 1.12) pre  major vascular events [RR], 1.04; 0.97- 1.12;. major coronary events (1.05; 95% CI, 0.97- 1.13), stroke RR, 1.02; 95% CI, 0.86-1.21), or noncoronary revascularizati ons RR, 1.18; 95% CI, 0.95- 1.46).	Smrt' z vaskulárn ych príčin  (vitamíny 578 [9.6%], vs placebo, 559 [9.3%]) alebo nevaskulá rnych príčin (vitamíny, 405 [6.7%], vs placebo, 392 [6.5%]) alebo incidencia rakoviny (vitamíny

						678 [11.2%], vs placebo, 639 [10.6%]).
(Albert, Cook et al. 2008)  WAFACS	Kardiovask .ochorenie alebo 3 RF	5442 žien	87 m	Folát 2.5mg/d + B6 50 mg/d + B12 1 mg  Placebo	IM+NCMP+k oronárna revaskularizácia	Kompozi tný cieľ  1,03 (0.9- 1.19)
Hankey et al. 2010 (Group 2010)  VITATOPS	NCMP, TIA	8164	40 m	1. Folát 2 mg/den, + B6 25 mg + 0.5 mg B12  Placebo	IM + NCMP + KV smrť	Kompozi tný cieľ  0.91 (0.8-1.0)-
(Wang, Qin et al. 2007)	NCMP	Meta analý za		Folát, fortifikovaná múka,		Redukcia NCMP 0.82 (0.68 – 1.00) U paciento v s pokleso m HCY ≤ 20%

## Použitá literatura:

Albert, C. M., et al. (2008). "Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial." Jama **299**(17): 2027-2036.

Armitage, J., et al. (2010). "Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial." Lancet **376**(9753): 1658-1669.

Bolander-Gouaille, C. (2002). Focus on Homocysteine and the Vitamins Involved in its metabolism: Involved in Its Metabolism, Springer Science & Business Media.

Bønaa, K. H., et al. (2006). "Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction." New England Journal of Medicine **354**(15): 1578-1588.

Boushey, C. J., et al. (1995). "A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes." Jama **274**(13): 1049-1057.

Broxmeyer, L. (2004). "Heart disease: the greatest risk factor of them all." Medical hypotheses **62**(5): 773-779.

Carson, N. A. and D. Neill (1962). "Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland." Archives of disease in childhood **37**(195): 505.

Clarke, R., et al. (2012). "Homocysteine and coronary heart disease: meta-analysis of MTHFR case-control studies, avoiding publication bias." PLoS medicine **9**(2): e1001177.

Deminice, R., et al. (2016). "The effects of acute exercise and exercise training on plasma homocysteine: A meta-analysis." PloS one **11**(3): e0151653.

Dias, V., et al. (1998). Evaluation of the new Bio-Rad (R) high performance liquid chromatographic method for plasma total homocysteine. Clinical chemistry, AMER ASSOC CLINICAL CHEMISTRY 2101 L STREET NW, SUITE 202, WASHINGTON, DC ....

Flicker, L., et al. (2006). "Efficacy of B vitamins in lowering homocysteine in older men: maximal effects for those with B12 deficiency and hyperhomocysteinemia." Stroke **37**(2): 547-549.

Ganguly, P. and S. F. Alam (2015). "Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease." Nutrition journal **14**(1): 6.

Gašparovič, J., et al. (2004). "Effect of C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism on plasma homocysteine levels in ethnic groups." Physiol. Res **53**: 215-218.

Gerritsen, T. and H. A. Waisman (1964). "Homocystinuria, an error in the metabolism of methionine." Pediatrics **33**(3): 413-420.

- Group, V. T. S. (2010). "B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial." The Lancet Neurology **9**(9): 855-865.
- Hankey, G. J. and J. W. Eikelboom (1999). "Homocysteine and vascular disease." The lancet **354**(9176): 407-413.
- Helfand, M., et al. (2009). "Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the US Preventive Services Task Force." Annals of internal medicine **151**(7): 496-507.
- Herrmann, M., et al. (2003). "Homocysteine increases during endurance exercise." Clinical chemistry and laboratory medicine **41**(11): 1518-1524.
- Holmes, M. V., et al. (2011). "Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials." The lancet **378**(9791): 584-594.
- Houston, M. (2004). "Homocysteine—a risk factor for vascular diseases: Guidelines for the clinical practice." J Am Nutra Assoc **7**(1): 11-21.
- Chamberlain, K. (2005). "Homocysteine and cardiovascular disease: a review of current recommendations for screening and treatment." Journal of the American Academy of Nurse Practitioners **17**(3): 90-95.
- Investigators, H. O. P. E. (2006). "Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease." New England Journal of Medicine **354**(15): 1567-1577.
- Kaul, S., et al. (2006). "Homocysteine hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease: not validated." Journal of the American College of Cardiology **48**(5): 914-923.
- Kumar, A., et al. (2017). "The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health." Nutrition & metabolism **14**(1): 78.
- Lietava, J., et al. (2003). "Návrh na homocysteinový konsenzus." Cardiol **12**(3).
- Lietava, J., et al. (2012). "Homocysteine Slovakia study: study design and occurrence of hyperhomocysteinaemia and other risk factors." Bratislavske lekarske listy **113**(2): 80-86.
- Lietava, J., et al. (2000). "Relationship of absolute risk of atherosclerosis to hyperhomocysteinemia in Slovak males after myocardial infarction." Atherosclerosis **151**(1): 107.
- Martí- Carvajal, A. J., et al. (2017). "Homocysteine- lowering interventions for preventing cardiovascular events." Cochrane Database of Systematic Reviews(8).
- Mosca, L., et al. (2007). "Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update." Journal of the American College of Cardiology **49**(11): 1230-1250.

Myers, G. L., et al. (2009). "National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease." Clinical chemistry **55**(2): 378-384.

Nicoll, R., et al. (2015). "A review of the effect of diet on cardiovascular calcification." International journal of molecular sciences **16**(4): 8861-8883.

Paynter, N. P. and N. R. Cook (2016). "Adding tests to risk based guidelines: evaluating improvements in prediction for an intermediate risk group." bmj **354**: i4450.

Pettigrew, L. C., et al. (2008). "Assessment of pre-and post-methionine load homocysteine for prediction of recurrent stroke and coronary artery disease in the Vitamin Intervention for Stroke Prevention Trial." Atherosclerosis **200**(2): 345-349.

Pfeiffer, C. M., et al. (1999). "Comparison of plasma total homocysteine measurements in 14 laboratories: an international study." Clinical chemistry **45**(8): 1261-1268.

Pizzorno, J. (2014). "Homocysteine: Friend or Foe?" Integrative Medicine: A Clinician's Journal **13**(4): 8.

Rašlová, K. n., et al. (2001). "Risk factors for atherosclerosis in survivors of myocardial infarction and their spouses: comparison to controls without personal and family history of atherosclerosis." Metabolism-Clinical and Experimental **50**(1): 24-29.

Refsum, H., et al. (2004). "Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion." Clinical chemistry **50**(1): 3-32.

Schnyder, G., et al. (2002). "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 randomized controlled trial." Jama **288**(8): 973-979.

Smulders, Y. M. and H. J. Blom (2011). "The homocysteine controversy." Journal of inherited metabolic disease **34**(1): 93-99.

Stanger, O., et al. (2003). "DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations." Clinical chemistry and laboratory medicine **41**(11): 1392-1403.

Stehouwer, C. D. and C. van Guldener (2003). "Does homocysteine cause hypertension?" Clinical chemistry and laboratory medicine **41**(11): 1408-1411.

Still, R. and I. McDowell (1998). "ACP Broadsheet No 152: March 1998. Clinical implications of plasma homocysteine measurement in cardiovascular disease." Journal of clinical pathology **51**(3): 183-188.

Teramoto, T., et al. (2013). "Cardiovascular disease risk factors other than dyslipidemia." Journal of atherosclerosis and thrombosis **20**(10): 733-742.

Teramoto, T., et al. (2013). "Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan—2012 version." Journal of atherosclerosis and thrombosis: 15792.

Toole, J. F., et al. (2004). "Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial." Jama **291**(5): 565-575.

Ueland, P. and H. Refsum (1989). "Plasma homocysteine, a risk factor for premature vascular disease. Plasma levels in healthy persons; during pathologic conditions and drug therapy." Nordisk medicin **104**(11): 293-298.

Ueland, P. and H. Refsum (1989). "Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy." J Lab Clin Med **114**: 473-501.

Veeranna, V., et al. (2011). "Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk." Journal of the American College of Cardiology **58**(10): 1025-1033.

Vincent, K. R., et al. (2003). "Homocysteine and lipoprotein levels following resistance training in older adults." Preventive cardiology **6**(4): 197-203.

Voutilainen, S., et al. (2000). "Plasma total homocysteine concentration and the risk of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study." Journal of internal medicine **248**(3): 217-222.

Voutilainen, S., et al. (2000). "Low serum folate concentrations are associated with an excess incidence of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study." European journal of clinical nutrition **54**(5): 424.

Voutilainen, S., et al. (2004). "Serum folate and homocysteine and the incidence of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study." The American journal of clinical nutrition **80**(2): 317-323.

Wang, X., et al. (2007). "Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis." The lancet **369**(9576): 1876-1882.