

## Homotsüsteiin ja hüpertensioon

Piibe Muda<sup>1</sup>, Rein Teesalu<sup>1</sup>, Mihkel Zilmer<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ kardioloogiakliinik, <sup>2</sup>TÜ biokeemia instituut

### homotsüsteiin, hüpertensioon, antihüpertensiivne ravi

**Hüpertensioon on oluline kardiovaskulaarsete haiguste riskitegur. Homotsüsteiin on väävlit sisaldav aminohape, mida toodetakse peaaegu kõigis inimese kudedes asendamatu aminohappe metioniini demetüülimisel. Hüperhomotsüsteineemia halvendab endoteelist sõltuvat vasodilatatsiooni nii normotensiivsetel kui ka hüpertensiivsetel isikutel ja soodustab hüpertensiooni teket mitme mehhanismi kaudu. Hüperhomotsüsteineemiaga seostuv oksüdatiivne stress ning endoteeli düsfunktsioon on neist üks olulisemaid. Antihüpertensiivse ravi mõju homotsüsteiinisaldusele vajab veel täiendavat uurimist.**

Hüpertensioon on oluline kardiovaskulaarsete haiguste riskitegur, mille tõttu tekivad veresoonte aterosklerootilised muutused, mis võivad viia südame või aju veresoonte trombootiliste tüsistusteni. Seda protsessi kiirendavad teised kaasuvad ateroskleroosi riskitegurid nagu diabeet, suitsetamine ja düslipideemia. Hüperhomotsüsteineemiat peetakse paljude uuringute andmetel oluliseks ja sõltumatuks ägeda müokardiinfarkti, ajuinfarkti, perifeerset veresoonte okluseerivate haiguste ja tromboosi riskiteguriks (1, 2). Seega on nii hüperhomotsüsteineemia kui ka hüpertensioon paljude kardiovaskulaarsete haiguste olulised riskitegurid.

Homotsüsteiin on väävlit sisaldav aminohape, mida toodetakse peaaegu kõigis inimese kudedes asendamatu aminohappe metioniini demetüülimisel. Tema metabolismis on olulisteks koensüümideks B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>- ja foolhappevitamiin. Nende vähesus organismis võib viia vere homotsüsteiinisalduse kasvuni (1, 2). Homotsüsteiin ja rakusisene võimsaim antioksidant glutatioon on tihedalt seotud. Koekultuuril on näidatud, et ligikaudu pool glutatioonist toodetakse homotsüsteiinist tekkiva tsüsteiini baasil (3). Homotsüsteiini sisaldust veres mõjutavad teatud määral ka vanus, sugu, suitsetamine, toitumine, mitmed haigused ja ravimid, samuti homotsüsteiini metabolismiga seotud ensüümide geneetilised defektid (1, 2).

Homotsüsteiini normväärtuse piirideks peetakse kokkuleppeliselt 5–15 μmol/l. Austria, Šveitsi ja

Saksamaa homotsüsteiiniühingud on 2003. aastal välja andnud soovitusel, mille järgi ei tohiks tervel inimesel homotsüsteiinisaldus ületada 12 μmol/l ja olemasoleva kardiovaskulaarse haiguse või suurenenud kardiovaskulaarse riski (siia kuuluvad ka hüpertensiooniga patsiendid) korral peaks see jääma alla 10 μmol/l. Homotsüsteiini metabolismis vajalike vitamiinide manustamine vähendab efektiivselt homotsüsteiini sisaldust (4).

Hüperhomotsüsteineemia korral soodustavad veresoone seina kahjustuse teket järgmised tegurid: 1) endoteeli vigastus ja düsfunktsioon, 2) silelihase proliferatsiooni soodustumine, 3) trombotsüütide suurenenud agregatsioon, 4) lipoproteiin-a suurenenud seostumine fibriiniga, 5) vabade radikaalide produktsioon, 6) LDL-kolesterooli oksüdatsiooni stimuleerimine, 7) V ja XII hüübimisteguri suurenenud aktiivsus, 8) rakuvälise antioksidantse superoksiidi dismutaasi funktsiooni häirumine. On leitud, et vere suurenenud homotsüsteiinisaldus inhibeerib endoteelis lämmastikoksiidi (NO) produktsiooni, mis viib veresoone seina elastsuse vähenemiseni ja soodustab aterosklerootilise naastu teket (2, 5).

Hüperhomotsüsteineemia ja hüpertensiooni omavahelistes seostes on oluline osa endoteelil. Endoteelil on primaarne roll veresoone seina toonuse reguleerimises NO produktsiooni kaudu. NO kaitseb veresoone seina ateroskleroosi ja tromboosi tekke eest. Endoteeli düsfunktsioon, mida põhjustab sügavast oksüdatiivsest stressist tingitud

NO suurenenud kulutamine, on varane etapp ateroskleroosi patogeneesis. Eksperimentaalsetes uuringutes on leitud, et hüperhomotsüsteineemia võib põhjustada endoteeli vigastust. *In vitro* süvendab homotsüsteiin oksüdatiivset stressi. Seega võiks endoteeli düsfunktsiooni kujunemine üle kestva sügava oksüdatiivse stressi olla üks potentsiaalne patofüsioloogiline mehhanism, mille kaudu hüperhomotsüsteineemia viib veresoonte ateroskleroosilise kahjustuseni (3). Endoteeli düsfunktsioon, mis on tingitud oksüdatiivse stressi põhjustatud vähenenud NO saadavusest, iseloomustab ka essentsiaalse hüpertensiooniga patsiente. Homotsüsteiinisisalduse kasv soodustab lipiidset peroksüdatsiooni vabade radikaalide produktsiooni suurenemise kaudu (5). Samuti on näidatud, et homotsüsteiin võib ebasoodsalt mõjutada glutatiooniga seotud rakusisest kaitse-süsteemi ning vähendada homotsüsteiinist sõltuvat glutatiooni sünteesi (2). Rakusisene redutseeritud glutatioon kaitseb endoteeli rakke vabade hapniku-radikaalide kahjustava toime eest ja oksüdeeritud ning redutseeritud glutatiooni suhe on oluline rakusisese oksüdatiivse stressi marker. Redutseeritud glutatioonil on lisaks rakusisesele antioksidatiivsele toimele veel mitmeid olulisi biofunktsioone, mistõttu on redutseeritud glutatiooni ja tema redoks-suhte hoidmine normaalses vahemikus väga oluline (6). Katsetega on näidatud, et tervetel normaalse vererõhuga rottidel viib glutatiooni varude tühjen-damine hüpertensiooni tekkeni (7). Teada on ka, et hüpertensiooniga patsientidel langetab glutatiooni infusioon vererõhku (8).

Hüperhomotsüsteineemia mõjutab endoteelist sõltuvat vasodilatatsiooni nii normotensioonil kui ka hüpertensioonil isikutel. Virdise ja kaas-autorite tehtud uuringus leiti hüpertensiooni ja hüperhomotsüsteineemia sünergistlik mõju endoteeli funktsioonile. Kui normotensioonil isikutel põhjustab hüperhomotsüsteineemia endoteeli düsfunktsiooni oksüdatiivsest stressist tingitud NO saadavuse vähenemise kaudu, siis hüpertensioonil isikutel lisandub täiendavalt ka NOst sõltumatu endoteeli reaktsiooni halvenemine (9).

Hüperhomotsüsteineemia soodustab hüper-tensiooni, suurendades arteri seinte jäikust. Peamine isoleeritud süstoolse hüpertensiooni põhjus on tsentraalsete arterite seina jäikus. Homotsüsteiin seostus oluliselt ja sõltumatult isoleeritud süstoolse hüpertensiooniga vanemaealistel (üle 60 a) inimestel (10). On olemas mitu patofüsioloogilist mehhanismi, mis selgitavad seoseid homotsüsteiini ja veresoone seina jäikuse vahel. Lisaks homotsüsteiini mõjule NOst sõltuva vere-soone seina lõõgastumise häirete tekkel soodustab homotsüsteiin silelihasrakkude proliferatsiooni ja võib viia arteri seina elastsete kiudude lagune-miseni. Rollandi ja kaasautorite tehtud uuringus metioniinirikkal dieedil olevatel merisigadel leiti arterite seinte histoloogilisel uurimisel elastse kihi dislokatsiooni ja elastsete kiudude lõhenemist ja fragmentatsiooni. Lisandus silelihasrakkude hüper-troofia. Katses arenes ülemäärane metioniinirikkal dieedil merisigadel nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu kõrgenemine (11).

Mitmes homotsüsteiini ja hüpertensiooni seoseid käsitlevates uuringus on leitud sünergistlik toime kardiovaskulaarse riski suhtes (12–13). Hüper-toniatõvega patsiente normotensioonil isikutega võrreldes leiti, et arteriaalse hüpertensiooniga haigete homotsüsteiini väärtused veres on oluliselt suuremad (10, 12–14). Ravimata ja oluliste muude kaasuvate haigusteta hüpertensiooniga patsientide võrdlemisel kontrollrühmaga selgus, et haigetel oli lisaks oluliselt suuremale homotsüsteiinisisaldusele ka suurem rakusisene oksüdatiivne stress. Vitamiinide sisaldus organismis ei olnud haigetel erinev. Seega, homotsüsteiinisisalduse suurenemise põhjuseks ei olnud tema metabolismis oluliste vitamiinide defitsiit. Hüpertensiooniga patsientidel esines negatiivne seos redutseeritud glutatiooni ja süstoolse vere-rõhu vahel, mis viitab sellele, et glutatiooni taseme langus võib omada olulist rolli hüpertensiooni patogeneesis. Regressioonanalüüsil seostus redutseeritud glutatioon positiivselt homotsüsteiiniga ja negatiivselt süstoolse vererõhuga. Seega mõjutavad rakusisese redutseeritud glutatiooni taset nii süstoolne vererõhk kui ka homotsüsteiin ning see

viitab metaboolse seose olemasolule homotsüsteiini ja redutseeritud glutatiooni vahel (14).

Malinow kaasautoritega leidis, et suurema homotsüsteiinisaldusega patsientidel esines sagedamini vererõhu kõrgenemist kui normaalsete homotsüsteiini väärtustega isikutel (15). Sharabi ja kaasautorite uuringu andmetel ei erinenud hüpertensiooniga patsiendid, kel oli anamneesis aju- või südameinfarkt, homotsüsteiinisalduse osas neist hüpertensiooniga patsientidest, kel selliseid tüsistusi ei olnud. Uuringu autorid oletasid, et hüpertensiooni ja plasma homotsüsteiini suurenemise vahel seosed puuduvad, mõlemad on sõltumatud riskitegurid ilma sünergistliku või aditiivse mõjuta (16). Sellele vastupidise tulemuse sai Montalescot kaastöötajatega, kes leidis ateroskleroosiga patsientidel hüperhomotsüsteineemia ja hüpertensiooni koosesinemisel oluliselt väljendunuma veresoonte ateroskleroosilise kahjustuse kui neil uurimisel, kel need kaks riskitegurit korraga ei esinenud (12). Sutton-Tyrrelli uuringus seostus homotsüsteiin ateroskleroosiga ainult normotensiivsetel uuritavatel. Süstoolne arteriaalne hüpertensioon oli nii oluline ateroskleroosi riskitegur, et suurenenud homotsüsteiinisaldus neile haigetele täiendavaks ateroskleroosi riskiteguriks ei osutunud. Kuna suurenenud homotsüsteiinisaldus on üheks põhjuslikuks teguriks nii hüpertensiooni kui ka ateroskleroosi tekkel, on hüperhomotsüsteineemia sõltumatut efekti ateroskleroosiga hüpertensiivsetel patsientidel keeruline hinnata (10). Teist tüüpi diabeediga patsientide uuringus leiti suuremate homotsüsteiiniväärtustega uuritavatel oluliselt suuremad keskmise vererõhu ja diastoolse vererõhu väärtused. Elunditüsistustega diabeedihaigetel olid homotsüsteiiniväärtused suuremad kui tüsistumata juhtudel (17).

Rasedusaegse hüpertensiooni ja preeklampsia ning homotsüsteiini seoste uurimisel leiti, et plasma homotsüsteiini tase seostub küll preeklampsia tekkega, aga mitte transitoorse rasedusaegse vererõhu kõrgenemisega. Seega ei ole homotsüsteiinisalduse kasv üldine rasedusaegsest hüpertensioonist tingitud probleemide marker (18).

Seosed antihüpertensiivse ravi ja vere homotsüsteiinisalduse vahel ei ole selged. On leitud nii antihüpertensiivse ravi mõju puudumist homotsüsteiinisaldusele kui ka seoseid nii homotsüsteiinisalduse suurenemise kui ka kahanemise suhtes. Sharabi ja kaasautorid leidsid nii diureetikumidega, ACE inhibiitoritega või beetablokaatoritega kui ka nitraatidega ravitud hüpertensioonihaigetel mõningat vere homotsüsteiini taseme langust, kuid erinevus ei olnud statistiliselt usaldusväärne (13). Diureetikumidega ravitud haigetel on leitud ka homotsüsteiinisalduse suurenemist. Uuringus, kus patsiendid said hüpertensiooni raviks kas ACE inhibiitorit või tiasiidi, oli tiasiidigrupis 4–6nädalase ravi järel vere homotsüsteiinisaldus kasvanud võrreldes esialgse väärtusega 28%, kreatiniini hulk veres suurenenud 12% ja foolhappesisaldus vähenenud 25,8%. ACE inhibiitoritega ravituil ei ilmnunud ühegi eespool toodud parameetri muutusi. Hüpertensiooniga patsientidel, kes tarvitasid pikaajaliselt diureetikume, oli seerumi homotsüsteiinisaldus oluliselt suurem ja erütrotsüütide foolhappesisaldus väiksem kui neil hüpertensiivsetel patsientidel, kes ei tarvitanud diureetikume. B<sub>6</sub>- ja B<sub>12</sub>-vitamiini hulka organismis ravi diureetikumidega ei mõjutanud (2). Sutton-Tyrell kaastöötajatega leidis, et ravi diureetikumide, beetablokaatorite või mõlemaga ei mõjutanud vere homotsüsteiinisaldust (10). Loomkatsetest on teada, et ACE inhibiitori kombineerimine diureetikumiga hoiab ära hüperhomotsüsteineemiast tingitud veresoone elastsuse häirimise merisigadel (7). Uurides kerge kuni keskmise raskusega hüpertooniatõvega patsiente, leidsime, et nii angiotensiin II esimest tüüpi retseptor-blokaator kandesartaan kui ka kaltsiumikanalite blokaator amlodipiin keskmist homotsüsteiini taset veres ei mõjutanud, samas esinesid soodsad muutused nii rakusiseses kui ka plasma oksüdatiivse stressi osas. Kuigi vere keskmine homotsüsteiinisaldus kogu ravitute rühmas ei muutunud, esines homotsüsteiinisalduse suurenemine  $\geq 2 \mu\text{mol/l}$  võrra võrreldes esialgse väärtusega 26%-l patsientidest. Neil patsientidel kaasnes oluline foolhappe taseme langus veres ja puudusid soodsad nihked nii

rakusise kui ka plasma oksüdatiivse stressi osas. Ülejäänud patsientidel, kellel homotsüsteiinisisaldus oluliselt ei muutunud või kahanes, vähenesid oluliselt rakusisest ja plasma oksüdatiivse stressi iseloomustavad näitajad (19).

**Kokkuvõtteks** võib öelda, et homotsüsteiinisisalduse suurenemine soodustab vererõhu kõrgene-

mist. Antihüpertensiivse ravi osas pole veel kindlaid andmeid, kas hüpertensiooni ravis kasutusel olevad ravimirühmad erinevad oma toimelt homotsüsteiini tasemele. Samuti vajab edasist selgitamist, kuidas mõjutavad hüpertensiooni ravis kasutatud ravimirühmad, põhjustades muutusi homotsüsteiini ja oksüdatiivse stressi tasemes, tromboembooliliste tüsistuste riski ja prognoosi.

#### Kirjandus:

- Muda P, Teesalu R, Zilmer M. Hüperhomotsüsteineemia – uus haiguste riskifaktor. *Eesti Arst* 2001;6:303–9.
- Bolander-Gouaille, C. Focus on homocysteine and the vitamins involved in its metabolism. Springer Verlag France;2002.
- Mosharov E, Cranford MR, Banerjee R. The quantitatively important relationship between homocysteine metabolism and glutathione synthesis by the transsulfuration pathway and its regulation by redox changes. *Biochem* 2000;39:13005–11.
- Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M; DACH-LIGA Homocystein e.V. 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. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1392–403.
- Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M, Rivera G. Implications of oxidative stress and homocysteine in the pathophysiology of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42: 453–61
- Jefferies H, Coster J, Khalil A, Bot J, McCauley RD, Hall JC. Glutathione. *ANZ J Surg* 2003;73:517–22.
- Vaziri ND, Wang XQ, Oveisi F, Rad B. Induction of oxidative stress by glutathione depletion causes severe hypertension in normal rats. *Hypertension* 2000; 36:142–6.
- Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Lefebvre PJ. Antioxidants show an antihypertensive effect in diabetic and hypertensive subjects. *Clin Sci* 1991;81:739–42.
- Virdis A, Ghiadoni L, Cardinal H, Favilla S, Duranti P, et al. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction induced by fasting hyperhomocysteinemia in normotensive subjects and subjects with essential hypertension. *JACC* 2001;38:1106–15.
- Sutton-Tyrrell K, Bostom A, Selhub J, Zeigler-Johnson C. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation* 1997;96:1745–9.
- Rolland PH, Friggi A, Barlatier A, Piquet P, Latrille V, et al. Hyperhomocysteinemia-induced vascular damage in minipig. *Circulation* 1995;91:1161–74.
- Montalescot G, Ankru A, Chadeaux-Vekemans B, Blacher J, Philippe F, Drobinski G, et al. Plasma homocysteine and the extent of atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiology* 1997;60: 295–300.
- Graham I, Daly L, Refsum H, Robinson K, Brattstrom L, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;177:1775–81.
- Muda P, Kampus P, Zilmer M, Zilmer K, Kairane C, Ristimäe T, et al. Homocysteine and red blood cell glutathione as indices for middle-aged untreated essential hypertension patients. *J Hypertens* 2003;21: 2329–33.
- Malinow MR, Kang SS, Taylor LM, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with peripheral occlusive disease. *Circulation* 1989;79:1180–8.
- Sharabi Y, Doolman R, Rosenthal T, Grossman E, Rachima-Maoz C, et al. Homocysteine levels in hypertensive patients with a history of cardiac or cerebral atherothrombotic events. *Am J Hypertension* 1999;12: 766–71.
- Fiorina P, Lanferdini M, Montanari A, Peca MG, Veronelli A, et al. Plasma homocysteine and folate are related to arterial blood pressure in type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertension* 1998 11: 1100–7.
- Hogg BB, Tamura T, Johnston KE, Dubard MB, Goldenberg RL. Second-trimester plasma homocysteine levels and pregnancy induced hypertension, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *Am J Obst Gyn* 2000;183:805–9
- Muda P, Kampus P, Zilmer M, Zilmer K, Ristimäe T, Fischer K, Kairane C, et al. Effect of antihypertensive treatment with candesartan or amlodipine on glutathione and its redox status, homocysteine and vitamin concentrations in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2005;23:105–12.

## **Summary**

### **Homocystein and hypertension**

Hypertension is one of the principal and modifiable conventional risk factors for cardiovascular disease. There is evidence that hyperhomocysteinemia is also an important independent risk factor for atherosclerosis and thrombotic disease. Assessing the relationship between hypertension and Hcy, concomitant cardiovascular factors, level of the cofactors important in Hcy metabolism and presence of

excessive oxidative stress should be taken into account. Hyperhomocysteinemia promotes hypertension over several mechanisms, including development of endothelial dysfunction and decreased arterial distensibility. Antihypertensive drugs are not similar regarding their effect on Hcy or oxidative stress.

[piibe.muda@kliinikum.ee](mailto:piibe.muda@kliinikum.ee)