

Osoczowy poziom homocysteiny jako czynnik ryzyka wystąpienia złamań w przebiegu osteoporozy u ludzi w wieku podeszłym The plasma levels of homocysteine as a risk factor for fractures in osteoporosis in the elderly

Izabela Mirlak¹, Kamil Radajewski¹, Natalia Ciesielska², Remigiusz Sokółowski³,
Marta Podhorecka¹, Walery Zukow⁴

¹Sniadecki Specialist Hospital in Nowy Sącz, Poland

²Department and Clinic of Geriatrics, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz NCU, Poland

³Department of Hygiene, Epidemiology and Ergonomic, Division of Ergonomics and Exercise Physiology Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz NCU, Poland

⁴Kazimierz Wielki University, Bydgoszcz, Poland

Słowa kluczowe: osteoporoza, homocysteina, menopauza, złamanie szyjki kości udowej.

Keywords: osteoporosis, homocysteine, menopause, hip fracture.

Streszczenie

Wstęp. Osteoporoza jest chorobą charakteryzującą się niską masą kostną i zniszczeniami mikroarchitektury tkanki kostnej, która prowadzi do kruchości kości i zwiększa ryzyko złamań. Osteoporoza i związane z nią złamania kości mają ogromne znaczenie społeczne i gospodarcze na całym świecie. Badania sugerują, że maksymalna masa kostna i szybkość jej utraty związane ze starzeniem, są zdeterminowane przez czynniki genetyczne w podobnym stopniu jak przez czynniki środowiskowe. Kumulacja homocysteiny jest toksyczna dla układu kostnego (osteoporoza), oka (dyslokacja soczewki) i centralnego układu nerwowego (drgawki, zaburzenia psychiatryczne). Wywołuje także zaburzenia układu naczyniowego (udar i inne zdarzenia sercowo naczyniowe).

Cel. Wpływ poziomu homocysteiny w osoczu na ryzyko wystąpienia osteoporozy i jej powikłań.

Materiały i metody. Posługując się słowami kluczowymi przeszukano zagraniczne bazy bibliograficzne: *Embase*, *Medline*, *ScienceDirect*, *Web of Science*. Przeanalizowano badania kliniczne, opublikowane w języku angielskim w międzynarodowych czasopismach.

Wyniki. Zaobserwowano związek pomiędzy stężeniem homocysteiny, a utratą masy kostnej. Poziom homocysteiny w osoczu jest znacząco wyższy u kobiet z osteoporozą i odwrotnie proporcjonalny do gęstości kości kręgów lędźwiowych i szyjki kości udowej.

Wnioski. Osoczowy poziom homocysteiny jest czynnikiem ryzyka wystąpienia złamań w przebiegu osteoporozy u ludzi w wieku podeszłym.

Abstract

Admission. Osteoporosis is a disease characterized by low bone mass and microarchitectural damage of bone tissue which leads to bone fragility and increased risk of fracture. Osteoporosis and related fractures are of great social and economic importance throughout the world. Studies suggest that the maximum bone mass and the rate of loss associated with aging are determined by genetic factors to a similar as by environmental factors. Accumulation of homocysteine is toxic to the bone (osteoporosis), the eye (the dislocation of the lens), and central nervous system disorders (seizures, psychiatric disorders). Also causes vascular disorders (stroke and other cardiovascular events).

Objective. Effect of plasma homocysteine level at risk for osteoporosis and its complications. Systematic review.

Materials and methods. Using the keywords searched foreign bibliographic databases: Embase, Medline, ScienceDirect, Web of Science. We analyzed clinical trials published in English in international journals.

Results. A correlation between homocysteine and bone loss. Homocysteine levels in plasma are significantly higher in women with osteoporosis and inversely proportional to the bone density of lumbar vertebrae and hip.

Conclusions. The plasma levels of homocysteine is a risk factor for fractures in osteoporosis in the elderly.

Wstęp.

Homocysteina jest białkiem, powstającym z demetylacji metioniny pochodzącej ze spożytego białka znajdującego się w mięsie i nabiale. Kumulacja homocysteiny jest toksyczna dla układu kostnego (osteoporoza), oka (dyslokacja soczewki) i centralnego układu nerwowego (drgawki, zaburzenia psychiatryczne). Wpływa także niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy (udar mózgu i inne zdarzenia sercowo naczyniowe).[1] Jej stężenie w osoczu zwiększa się u kobiet po menopauzie.

Szacuje się, że każdego roku 25 milionów kobiet osiąga wiek menopauzalny. Na całym świecie żyje obecnie około 470 milionów kobiet po 50 r. ż. Dane WHO szacują, że w ciągu 20 lat, kobiety połowę swojego życia będą żyły w wieku pomenopauzalnym.[2]

Osteoporoza.

Osteoporoza jest chorobą charakteryzującą się niską masą kostną i zniszczeniami mikroarchitektury tkanki kostnej, które prowadzą do kruchości kości oraz zwiększenia ryzyka złamań patologicznych. Osteoporoza i związane z nią złamania kości mają ogromne znaczenie społeczne i gospodarcze na całym świecie.

Badania sugerują, że maksymalna masa kostna i szybkość jej utraty związane ze starzeniem, są zdeterminowane przez czynniki genetyczne w podobnym stopniu jak przez czynniki środowiskowe.[3] Poznanymi do tej pory czynnikami ryzyka osteoporozy, są: wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI - Body Mass Index), aktualne palenie papierosów, spożywanie alkoholu i niska gęstość mineralna kości. Do 40% kobiet może doświadczyć złamania szyjki kości udowej po 50 roku życia z 17,5% prawdopodobieństwem.[4]

Diagnostyka poziomu homocysteiny – badania genetyczne oraz laboratoryjne.

Zasugerowano, że wzrost homocysteiny w osoczu spowodowanej polimorfizmem genu kodującego reduktazę metylenotetrahydrofoliową (MTHFR - metylenotetrahydrofolate reductase), jest powiązany ze złamaniami kości. Nawet niewielki wzrost homocysteiny był odnotowany jako odpowiedzialny za złamanie kości.[3] Zanotowane powiązanie MTHFR i złamań kości jest niespójne. Pozytywną korelację odkryto u kobiet po menopauzie mieszkających w Japonii oraz Danii, natomiast u kobiet będących obywatelkami Iranu oraz Chin już nie. Może to wynikać z różnic genotypów u kobiet pochodzących z różnych części świata. Wyniki te nakłaniają do prowadzenia dalszych badań nad genami w przyszłości.[25]

Istnieje kilka markerów, które mogą być używane jako wskaźniki poziomu osoczowej homocysteiny, takie jak: hydroksyprolina i N-końcowy peptyd kolagenu typu 1. Te markery okazały się być znamienne podczas leczenia hiperhomocysteinemii tak samo jak kwas foliowy oraz witamina B12, które pełnią rolę antyoksydantów.[5] Także osteokalcyna - specyficzna dla osteoblastów i osteocytów - będąca najbardziej specyficznym dla kości niekolagenowym białkiem macierzy, jako budulec kości jest używana do pomiaru ich jakości.[24]

Wpływ homocysteiny na przebudowę oraz metabolizm tkanki kostnej.

Przebudowa kości jest skomplikowanym procesem zachodzącym przez całe życie, w której biorą udział osteoblasty i osteoklasty. Osteoblasty biorą udział w budowie kości przez składanie macierzy kolagenowej, natomiast osteoklasty doprowadzają do degradacji kości.

Homocysteina moduluje ten proces za pomocą kilku poznanych mechanizmów takich jak: zwiększenie aktywności osteoklastów, zmniejszenie aktywności osteoblastów, zmniejszenie przepływu krwi przez kości i bezpośrednie działanie na macierz. W 65% wiąże się ona bezpośrednio do macierzy zewnątrzkomórkowej przez co zmniejsza wytrzymałość kości.[5] Uważa się, że osteoporoza o wczesnym początku związana z homocystynurią jest spowodowana działaniem homocysteiny lub jej metabolitów zakłócających sieciowanie kolagenu.[6] Homocysteina wiąże się do białek macierzy przez grupę tiolową i aminową. Ponieważ macierz zbudowana jest głównie z kolagenu typu 1, homocysteina wiąże się bezpośrednio do kolagenu. Odkryto także, że ma bezpośredni wpływ na fizyczne właściwości kości. Jej nagromadzenie wiąże się ze zmniejszeniem ilości beleczek kostnych. Homocysteina hamuje także oksydazę lizynową przez co wpływa na potranslacyjną obróbkę kolagenu, a to

przyczynia się do zmniejszenia jakości kości.[7] Wykazano, że homocysteina stymuluje interleukinę 6 syntetyzowaną w osteoblastach, wpływającą na metabolizm osteoklastów.[8]

Jednym z proponowanych mechanizmów przez które homocysteina wpływa na kości jest zmniejszenie przepływu krwi przez kości. Przepływ krwi w kościach znajduje się pod wpływem kilku mechanizmów takich jak: układ sympatyczny i skurcz/relaksacja naczyń, lokalne efekty działania metabolitów takich jak NO oraz krążenie hormonów. Przepływ krwi jest ważny ponieważ kości są tkankami żywymi składającymi się z komórek, które wymagają odżywienia i wsparcia procesów metabolicznych.[23] Dane z niektórych badań wskazują na szkodliwy wpływ zmniejszenia przepływu krwi przez kości i szkodliwy wzrost metaloproteinaz macierzy, które niszczą macierz zewnątrzkomórkową kości.

Wpływ witamin z grupy B na osoczowy poziom homocysteiny.

Badania sugerują, że wzrost stężenia homocysteiny w osoczu jest spowodowany głównie przez niedobór kwasu foliowego i witaminy B12.[9] Kwas foliowy jest naturalnym składnikiem diety, który redukuje poziom homocysteiny przez zwiększenie jej przemiany w metioninę.[10] Terapia obniżająca poziom homocysteiny może pozytywnie wpłynąć na przebieg osteoporozy.[11] Zmiany w osoczu całkowitych poziomów kwasu foliowego i wit. B12 u osób z osteoporozą upośledzają sieciowanie kolagenu, co ma wpływ na gęstość kości. Znaczący wzrost stężenia homocysteiny w osoczu związany jest ze spadkiem stężenia kwasu foliowego, witaminy B12 i B6, a to wiąże się ze spadkiem gęstości kości u pacjentów z osteoporozą. Te zmiany są ważnym czynnikiem ryzyka złamań kości. Suplementacja witaminami z grupy B może dać pacjentom duże korzyści.[12] Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych na grupie starszych kobiet, które były żywione produktami wzbogaconymi witaminami z grupy B oraz suplementami diety, wykazały, że tylko wzrost stężenia homocysteiny i kwasu metylomalonowego były niezależnymi czynnikami ryzyka osteoporozy kręgów lędźwiowych.[13] Badania przeprowadzone na zdrowych pacjentach geriatrycznych z prawidłowym poziomem kwasu foliowego w surowicy wykazały, że suplementacja kwasu foliowego nie może zredukować poziomu homocysteiny, podczas gdy u osób z obniżonym poziomem stężenia kwasu foliowego w surowicy, może obniżyć poziom homocysteiny.[14] Podczas menopauzy poziom homocysteiny w osoczu jest podwyższony, a homocysteinemia jest połączona z ryzykiem złamań. Suplementacja kwasu foliowego może zmodyfikować stężenie homocysteiny i może mieć znaczące znaczenie na ryzyko złamań.[15] Niektóre dane wykazują, że suplementacja 1 mg kwasu foliowego nieznacznie zmniejsza poziom homocysteiny w stosunku do pacjentów z grupy kontrolnej. [16]

Poziom homocysteiny w osoczu jest znacząco wyższy u kobiet z osteoporozą i odwrotnie proporcjonalny do gęstości kości kręgów lędźwiowych i szyjki kości udowej. Ponadto BMI i poziom homocysteiny w osoczu okazały się ważnymi predyktorami gęstości kręgów lędźwiowych oraz kości udowej. Naukowcy wykazali, że to właśnie poziom homocysteiny, a nie witaminy B12, jest powiązany z gęstością kości u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Jednocześnie należy podkreślić, że wysoki poziom homocysteiny w osoczu nie jest niezależnym czynnikiem ryzyka osteoporozy. Ocena gęstości kości u kobiet w okresie

pomenopauzalnym z wysokim poziomem homocysteiny w osoczu, może być pomocna w zaplanowaniu działań profilaktycznych.[17]

Homocysteina, a stosowanie hormonalnej terapii zastępczej.

Powszechnie wiadomo, że receptory estrogenowe są ważne w regulacji funkcji osteoblastów. Jest to szczególnie istotne w przypadku kobiet po menopauzie, którym spada poziom estrogenów z powodu zmian zachodzących w ich organizmie. Aktywność estrogenów jest obniżona także w kościach i wszystkie jej korzystne efekty także się zmniejszają, zwiększając poziom homocysteiny. Badania wykazały, że hormonalna terapia zastępcza jest zdolna do znacznego zredukowania poziomu homocysteiny. Odnotowano znaczne zmniejszenie poziomu homocysteiny w osoczu po półrocznym stosowaniu doustnej terapii. Ponadto, stan ten utrzymywał się przez następne 24 miesiące leczenia. Dwanaście miesięcy po zakończeniu terapii, poziom homocysteiny wzrasta, co znaczy, że wraca do stanu sprzed podjęcia leczenia.[18] Inne badania przeprowadzone na grupie kobiet po menopauzie wykazały natomiast, że stężenie homocysteiny w osoczu znacząco uległo obniżeniu po pięciu latach u kobiet, które stosowały terapię estrogenową lub progesteronową.[19] W jeszcze innych badaniach zaobserwowano 20,7% zmniejszenie poziomu homocysteiny u kobiet, które stosowały terapię estrogenową przez sześć miesięcy w porównaniu ze spadkiem o 12,2% u kobiet stosujących terapię estrogenowo-progesteronową. U kobiet, które zażywały placebo odnotowano wzrost poziomu homocysteiny o 16,5%. Wynika z tego, że efektywniejszy jest estrogen niż połączenia hormonów.[20]

Homocysteina, a aktywność fizyczna.

Aktywność fizyczna jest jednym z czynników, które są bardzo ważne w zachowaniu prawidłowej budowy tkanki kostnej ze względu na mechanizm ucisku. Ucisk nałożony na kości daje sygnał do odnowy masy kostnej a nawet do jej tworzenia. Jest to dynamiczny proces trwający całe życie.[21] Aktywność fizyczna albo stymulacja kości i mięśni prowadzi do spadku poziomu homocysteiny i ta zależność jest niezależna od suplementacji witamin, owoców i warzyw. Podsumowując, stopień odżywienia jest ważny, ale poziom homocysteiny jest mocno zależny od stopnia aktywności fizycznej.[22]

Wnioski.

Osoczowy poziom homocysteiny jest czynnikiem ryzyka wystąpienia złamań w przebiegu osteoporozy u ludzi w wieku podeszłym. Czynniki takie jak styl życia oraz różnice genotypów u osób pochodzących z różnych krajów mają wpływ na rozwój osteoporozy. Potrzeba dalszych badań nad czynnikami ryzyka wpływającymi na jakość kości, ponieważ ich modyfikacja może znacząco wpłynąć na poprawę stanu zdrowia populacji.

Piśmiennictwo

1. Olivar Roldán, J., et al., *[Clinical management of homocystinuria: case report and review of the literature]*. Nutrición Hospitalaria, 2012. 27(6): p. 2133-2138.

2. Bongaarts, J., *United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division World Mortality Report 2005*. Population and Development Review, 2016. **32**(3): p. 594-596.
3. *Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis*. Am J Med, 1993. **94**(6): p. 646-50.
4. Lips, P., *Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis*. Am J Med, 1997. **103**(2a): p. 3S-8S; discussion 8S-11S.
5. Vacek, T.P., et al., *The role of homocysteine in bone remodeling*. Clin Chem Lab Med, 2013. **51**(3): p. 579-90.
6. Morita, H., et al., *Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism and Ischemic Stroke in Japanese*. 1998.
7. Liu, G., K. Nellaippan, and H.M. Kagan, *Irreversible Inhibition of Lysyl Oxidase by Homocysteine Thiolactone and Its Selenium and Oxygen Analogues*. 1997.
8. Thaler, R., et al., *Homocysteine Suppresses the Expression of the Collagen Cross-linker Lysyl Oxidase Involving IL-6, Fli1, and Epigenetic DNA Methylation*. 2011.
9. Herrmann, M., et al., *Stimulation of osteoblast activity by homocysteine*. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2016. **12**(4): p. 1205-1210.
10. Woo, K.S., et al., *American College of Cardiology Foundation | Journal of the American College of Cardiology | Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocystinemia*. 2016.
11. Herrmann, M., et al., *Hyperhomocysteinemia--the biochemical link between a weak heart and brittle bones?* Clin Lab, 2006. **52**(3-4): p. 137-47.
12. Ebesunun, M.O., et al., *Plasma homocysteine, B vitamins and bone mineral density in osteoporosis: a possible risk for bone fracture*. Afr J Med Med Sci, 2014. **43**(1): p. 41-7.
13. Bailey, R.L., et al., *B-vitamin status and bone mineral density and risk of lumbar osteoporosis in older females in the United States*. 2015.
14. Jacques, P.F., et al., *The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations*. The New England Journal Of Medicine, 1999. **340**(19): p. 1449-1454.
15. LeBoff, M.S., et al., *Homocysteine Levels and Risk of Hip Fracture in Postmenopausal Women*, in *J Clin Endocrinol Metab*. 2009. p. 1207-13.
16. Salari, P., et al., *Effect of folic acid on bone metabolism: a randomized double blind clinical trial in postmenopausal osteoporotic women*, in *Daru*. 2014.
17. Bahtiri, E., et al., *Relationship of homocysteine levels with lumbar spine and femur neck BMD in postmenopausal women*. Acta Reumatol Port, 2015.
18. van der Mooren, M.J., et al., *Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in postmenopausal women*. Eur J Clin Invest, 1994. **24**(11): p. 733-6.
19. Madsen, J.S., et al., *Effect of long-term hormone replacement therapy on plasma homocysteine in postmenopausal women: a randomized controlled study*. Am J Obstet Gynecol, 2002. **187**(1): p. 33-9.
20. Lakryc, E.M., et al., *What is the influence of hormone therapy on homocysteine and crp levels in postmenopausal women?* Clinics (Sao Paulo), 2015. **70**(2): p. 107-13.
21. Huang, C. and R. Ogawa, *Mechanotransduction in bone repair and regeneration*. Faseb j, 2010. **24**(10): p. 3625-32.
22. McLean, R.R., et al., *Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons*. N Engl J Med, 2004. **350**(20): p. 2042-9.
23. Fleming, J.T., et al., *Bone blood flow and vascular reactivity*. Cells Tissues Organs, 2001. **169**(3): p. 279-84.

24. Derkx, P., et al., *Immunolocalization and quantification of noncollagenous bone matrix proteins in methylmethacrylate-embedded adult human bone in combination with histomorphometry*. Bone, 1998. **22**(4): p. 367-73.
25. Pandey, S.K., et al., *Association of Methylene Tetrahydrofolate Reductase Polymorphism with BMD and Homocysteine in Premenopausal North Indian Women*. J Clin Diagn Res, 2013. **7**(12): p. 2908-11.