

## HOMOCISTEINA FACTOR DE RISC INDEPENDENT ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LA COPII

Lilia Bichir-Thoreac – cercet. șt.,  
Laborator științific de cardiologie pediatrică, Institutul de Cardiologie  
*lilia110976@rambler.ru*

### Rezumat

Hipertensiunea arterială esențială reprezintă o pandemie globală în realizarea căreia sunt implicați numeroși factori de risc. Homocisteina, produs intermediar în metabolismul metioninei, prezintă un astfel de factor de risc, care poate media formarea bolilor cardiovasculare prin mai multe mecanisme diferite, cum ar fi creșterea proliferării celulelor vasculare netede musculare, disfuncție endotelială, leziuni oxidative, creșterea sintezei de colagen și deteriorarea materialului elastic în peretele arterial.

**Cuvinte-cheie:** homocisteina, copii, hipertensiune arterială

### Summary. Homocysteine as an independent risk factor in arterial hypertension at children

Essential arterial hypertension is a global pandemic with a number of risk factors implied in its realization. Homocysteine, an intermediate product in the metabolism of methionine, is one of such factors, which promotes appearance of cardio-vascular diseases through a lot of different mechanisms, such as cellular proliferation in the unstriated muscles of vessels, endothelial dysfunction, oxidative damage, increase in the synthesis of collagen and violation of elasticity of blood vessels.

**Key words:** homocysteine, children, arterial hypertension

### Резюме. Гомоцистеин, независимый фактор риска в развитии артериальной гипертензии у детей

Артериальная гипертензия является глобальной пандемии в развитии которой вовлекаются многочисленные факторы риска. Гомоцистеин, промежуточное звено в метаболизме метионина является один из таких факторов, который способствует образованию сердечно-сосудистой патологии через различные механизмы, таких, как клеточная пролиферация в гладких мышцах сосудов, эндотелиальная дисфункция, окислительные повреждения, увеличение синтеза коллагена и нарушение сосудистой эластичности.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, дети, артериальная гипертензия

Hipertensiunea arterială esențială la copil, reprezintă o patologie multifactorială în realizarea căreia sunt implicați multipli factori de risc, care prin diferite mecanisme fiziopatologice produc un spectru larg de efecte. Hiperhomocisteinemia prezintă unul din acești factori, care prin efectele sale patogenice constituie o legătură comună între hipertensiunea arterială și homocisteină.

Homocisteina (Hcy), primar a fost izolată în 1933 din calculul vezicii urinare de către savantul francez Vincent du Vigneaud, care a fost decernat pentru această descoperire cu Premiul Nobel în 1955. Iar renumitul fiziopatolog din Universitatea Harvard, Dr. Kilmer McCully a fost primul care a propus "Teoria hiperhomocisteinemiei ca factor de risc în realizarea patologiei cardiovasculare" fiind și autorul

cărții “*The Homocysteine Revolution*”. Deasemenea homocisteina a fost recunoscută ca un factor de risc, pentru prezența bolii aterosclerotice vasculare și stări de hipercoagulabilitate încă din anii 1990.

Homocisteina este un aminoacid cu sulf, precursor al cisteinei, fiind un intermediar în reacția de transsulfurare și transmetilare în metabolismul metioninei.

Incidența hiperhomocisteinемiei este influențată de o varietate de factori cum ar fi, factorii genetici și de nutriție (deficit de vitamina B și deficit de acid folic), factori comportamentali (fumatul și consumul de alcool, droguri), factorii de mediu și diverse maladii endocrine. Cercetările epidemiologice și datele studiilor observaționale sugerează o asociere certă între nivelurile crescute de homocisteină și hipertensiune arterială [1]. Studiul NHANES III a dovedit faptul că, persoanele cu nivele serice majorate ale homocisteinei au prezentat o creștere de 2-3 ori mai mare a prevalenței hipertensiunii arteriale, comparativ cu persoanele cu nivele normale ale acestora [2]. Un rol potențial al hiperhomocisteinемiei în patogeneza hipertensiunii arteriale a fost evidențiată de faptul că tratamentul nivelului majorat al acestora au redus valorile tensionale atât sistolice cât și cele diastolice [3].

Prevalența homocisteinei în populația generală este raportată de la 5 la 10%, în populația vârstnică 30-40%, la pacienți cu patologia cardiovasculară 20-40%, rămânând necunoscută la copii [4].

Majorarea nivelului seric al homocisteinei activează mecanismele de creștere și proliferare a celulelor musculare vasculare netede, disfuncție endotelială, leziuni oxidative, creșterea sintezei de collagen și deteriorarea materialului elastic al peretelui arterial. Deasemenea aceasta mediază inflamația și diminuează esențial sinteza și biodisponibilitatea de oxid nitric, care joacă un rol esențial în menținerea tensiunii și reactivității vasculare [5,6]. Testele experimentale au dovedit, o corelație pozitivă între nivelurile de homocisteina, TNF- $\alpha$  și VCAM-1 (molecula vasculară de adeziune celulară -1), având ca consecință evoluția proceselor inflamatorii [7,8].

Toate acestea duc la dereglarea funcției diastolice, reducerea flexibilității peretelui vascular și dezvoltarea hipertensiunii arteriale [9].

Valorile normale ale homocisteinei în populația pediatrică au fost determinate în studiul NHANES III pe un eșantion reprezentativ de 2027 de copii 942 băieți și 1085 fete în vârstă de 4-19 ani de diferite categorii etnice, care a stabilit valori normale ale homocisteinei de 4-9  $\mu\text{mol/L}$  [10].

Cercetările privind relația hipertensiunii arteriale și hiperhomocisteinемiei în populația pediatrică sunt unice și desfasurate pe un număr mic de copii, fiind

necesare studii clinice profunde pe esatoane mari. Astfel un studiu realizat în China pe un număr total de 40 de copii cu hipertensiune arterială esențială cu vârsta de 6-10 ani a dovedit valori semnificativ mai mari ale homocisteinei la pacienții hipertensivi comparativ cu lotul copiilor normotensivi [11]. Cercetarea realizată în Kazahstan în 2013, care a cuprins un grup de 84 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială esențială, a determinat o corelație pozitivă atât a tensiunii arteriale sistolice cât și cele diastolice și hiperhomocisteinемie comparativ cu lotul de control [12].

Studiul realizat în Harkov, Ucraina pe un eșantion de 116 copii cu vârsta medie de 15,8 ani a dovedit o corelație pozitivă a valorilor majorate ale homocisteinei și tensiunea arterială atât sistolică cât și diastolică. În aceeași cercetare a fost stabilit că, pacienții cu exces ponderal deasemenea aveau valori mai mari ale homocisteinei [13].

Este binecunoscut faptul că vitaminele grupei B (B6, B12) și acidul folic sunt cofactori esențiali în metabolismul metioninei. Deaceia nivelul scăzut al acestora conduce la afectarea procesului de remetilare a homocisteinei în metionină, astfel facilitând acumularea homocisteinei [14]. Cu toate acestea, cercetările privind suplimentarea insuficienței de vitamina B și scăderea nivelului de homocisteină sunt controversate. Totodată, mai multe lucrări de cercetare au relatat că vitaminele grupei B s-au dovedit a reduce nivelurile homocisteinei, dar fără a îmbunătăți disfuncția endotelială, iar acidul folic este asociat cu alterarea reactivității vasculare, fără a avea influență asupra concentrației serice a homocisteinei [15].

### Concluzie

Hiperhomocisteinемia este un factor de risc independent pentru patologia cardiovasculară inclusiv hipertensiunea arterială, având un efect nefavorabil asupra membranei endoteliale. Cu toate că, mai multe studii în populația matură au raportat o corelație semnificativă între hiperhomocisteină și complicații cardiovasculare, în literatura de specialitate pediatrică la acest capitol fiind accesibile studii unice, prin urmare fiind necesare studii clinice mari pentru o dovadă certă de implicare a homocisteinei în hipertensiunea arterială.

### Bibliografie

1. Zhang M., Luo J. *Etiopathogenesis and pathogenesis of H type hypertension*. Adv. Cardiovasc. Dis., 2012; 33, p. 253–256.
2. Waśkiewicz A., Sygnowska E., Broda G. *Homocysteine concentration and the risk of death in the adult Polish population*. Kardiol. Pol., 2012; 70, p.897–902.
3. Unhee Lim and Patricia A. Cassano., *Homocyste-*

ine and Blood Pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994, American Journal of Epidemiology., 2002; Vol. 156, No. 12.

4. Rohilla Ankur, Dhama Pooja, Rohilla Seema, Dahiya Amarjeet, Kushnoor Ashok. *Hyperhomocysteinemia and Cardiovascular Disease.*, Int. J. Drug Dev. & Res., 2012; 4 (2), p.70-75.

5. Paul Ganguly and Sreyoshi Fatima Alam. *Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease.*, Nutrition Journal, 2015; 14, p.6.

6. Mangge H, Becker K, Fuchs D, Gostner JM., *Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease.*, World J Cardiol., 2014; 6(6):462, p.77.

7. A. Baszczuk, Z. Kopczyński, A. Thielemann., *Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia.*, Postepy Hig Med Dosw., 2014; 68, p. 91–100.

8. P.Bogdanski, D.Pupek-Musialik, J.Dytfeld, M. Lacinski. *Plasma homocysteine is a determinant of tissue necrosis factor- $\alpha$  in hypertensive patients.* Biomed. Pharmacother., 2008; 62.p. 360-365.

9. A. Baszczuk, Z. Kopczyński, A. Thielemann: *Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia.* Postepy Hig Med Dosw 2014; 68 p.91–100.

10. Aviva Must, Paul F. Jacques, Gail Rogers et al. *Serum Total Homocysteine Concentrations in Children and Adolescents: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)* J. Nutr. 2003; vol. 133 no. 8, p. 2643-2648.

11. Liang Lu, Wang Tian-you, Chang Hui-bo, et al., *The relationship between plasma homocysteine levels and essential hypertension in children.* Chinese Journal of practical pediatrics., 2008; www. Cnki.com.cn.

12. Lan-hong MA. *The relationship between homocysteine and essential hypertension in Kazakh adolescents from pasturing area of Xinjiang*, International Journal of Pediatrics 2013; 40(4), p.410-413.

13. Гончарь М.А., Коновалова Н.В. *Содержание гомоцистеина в сыворотке крови у подростков с артериальной гипертензией.* Журнал «Здоровье ребенка», 2013; (46) 3 стр. 22-26.

14. A. Baszczuk, Z. Kopczynski. *Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease.* Postepy Hig Med Dosw., 2014; 68, p.579.

15. V. Veeranna, SK. Zalawadiya, A. Niraj, J. Pradhan, et al., *Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk.*, J Am Coll Cardiol., 2011; 58, p.1025–33.