

Luana de Oliveira  
Leite<sup>1</sup>

Priscila Ribas de  
Farias Costa<sup>2</sup>

Maria Ester Pereira da  
Conceição-Machado<sup>3</sup>

Jacqueline Costa Dias  
Pitangueira<sup>4</sup>

# Homocisteína e cisteína: marcadores de risco cardiovascular em adolescentes

*Homocystein and cysteine: markers of cardiovascular risk in adolescents*

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever a associação entre hiper-homocisteinemia e hipercisteinemia e fatores de risco cardiovascular em adolescentes. **Fontes de dados:** A revisão da literatura foi realizada nos meses de janeiro a abril de 2018 nas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) via PubMed e em referências bibliográficas dos artigos selecionados, combinando-se os termos 'homocisteína', 'cisteína', 'risco cardiovascular' e 'adolescentes', nos idiomas português e inglês. Foram considerados artigos originais, de revisão, incluindo revisões sistemáticas e meta-análises, sem restrição de tempo e idioma. **Síntese dos dados:** A revisão foi dividida em cinco tópicos principais: 1) Introdução, com breve enfoque na problematização da hiper-homocisteinemia e hipercisteinemia na adolescência enquanto fator de risco cardiovascular; 2) Homocisteína: histórico, conceito e metabolismo; 3) Hiper-homocisteinemia em adolescentes: classificação, prevalência, causas e outros fatores de risco cardiovascular; 4) Cisteína: histórico, conceito e metabolismo; 5) Hipercisteinemia em adolescentes: classificação, prevalência, causas e outros fatores de risco cardiovascular. **Conclusão:** A hiper-homocisteinemia e hipercisteinemia estão associadas à adiposidade corporal, aumento da pressão arterial, alteração dos níveis de lipídios séricos, além de resistência à insulina em adolescentes. Considerando-se, portanto, que o processo aterosclerótico tem início muito antes de aspectos clínicos serem detectados, ainda se faz necessário mais estudos que identifiquem o papel da homocisteína e cisteína no desenvolvimento de fatores de risco cardiovascular tradicionais entre adolescentes.

## PALAVRAS-CHAVE

Homocisteína, cisteína, adolescente.

## ABSTRACT

**Objective:** Describe the association between hyperhomocysteinemia and hypercysteinemia and cardiovascular risk factors in adolescents. **Data sources:** The literature review was conducted from January to April of 2018 in the following electronic databases: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) via PubMed and in bibliographical references of the selected articles, combining the terms homocysteine, cysteine, cardiovascular risk and adolescents in Portuguese and English. Original and review articles were selected, including systematic reviews and meta-analyses, without time and language restrictions. **Data synthesis:** The review was divided into five topics: 1) Introduction, with a brief focus on the problematization of hyperhomocysteinemia and hypercysteinemia in adolescence as a cardiovascular

<sup>1</sup>Mestranda no Programa de Pós-graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde (PPGANS), Escola de Nutrição, Universidade Federal da Bahia (UFBA). Docente do Curso de Nutrição, Departamento de Ciências da Vida, Universidade do Estado da Bahia (UNEB). Salvador, BA, Brasil.

<sup>2</sup>Doutorado em Saúde Coletiva, Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia (UFBA). Docente do Programa de Pós-graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde (PPGANS), Escola de Nutrição, Universidade Federal da Bahia (UFBA). Salvador, BA, Brasil.

<sup>3</sup>Doutorado em Medicina e Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia (UFBA). Docente do Programa de Pós-graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde (PPGANS), Escola de Nutrição, Universidade Federal da Bahia (UFBA). Salvador, BA, Brasil.

<sup>4</sup>Doutorado em Medicina e Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia (UFBA). Docente do Curso de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Recôncavo Baiano (UFRB). Salvador, BA, Brasil.

Luana de Oliveira Leite (luanaleite\_nutri@yahoo.com.br) - Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Rua Basílio da Gama, s/nº, Canela. Salvador, BA, Brasil. CEP: 40110-040.

Submetido em 10/07/2018 - Aprovado em 03/09/2018

risk factor; 2) Homocysteine: history, concept and metabolism; 3) Hyperhomocysteinemia in adolescents: classification, prevalence, causes and other cardiovascular risk factors; 4) Cysteine: history, concept and metabolism; 5) Hypercysteinemia in adolescents: classification, prevalence, causes and other cardiovascular risk factors. **Conclusion:** Hyperhomocysteinemia and hypercysteinemia are associated with body adiposity, increased blood pressure, altered serum lipid levels and insulin resistance in adolescents. Therefore, considering that the atherosclerotic process begins long before clinical aspects are detected, further studies are needed that identify the role of homocysteine and cysteine in the development of traditional cardiovascular risk factors among adolescents.

## ➤ KEY WORDS

Homocysteine, cysteine, adolescent.

## ➤ INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo<sup>1</sup>. No Brasil, elas são responsáveis pela morte de 350 mil pessoas/ano, o que corresponde a 30% dos óbitos no país<sup>2</sup>. Fatores de risco clássicos como hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), *diabetes mellitus* (DM), tabagismo, obesidade, sedentarismo e antecedentes familiares são responsáveis por dois terços das causas de mortes por DCV<sup>1</sup>.

Embora as manifestações clínicas das DCV sejam normalmente observadas na fase adulta, há fortes evidências de que essas doenças podem ter início na infância e na adolescência.<sup>3,4</sup> Autópsias e avaliação por imagem têm revelado a presença de estrias de gordura e placas fibrosas nas artérias de adolescentes que estão expostos a fatores clássicos de risco cardiovascular<sup>4</sup>.

É importante destacar que 25% dos indivíduos com doenças crônicas não transmissíveis, dentre elas as DCV, não se enquadram no leque dos fatores tradicionais de risco, dificultando a prevenção<sup>5</sup>. Assim, outros fatores de risco têm sido avaliados e os estudos sugerem a homocisteína (Hcy) e a cisteína (Cys) como marcadores não-clássicos para doenças cardiovasculares, cujos valores plasmáticos altos podem contribuir para identificação precoce de risco cardiovascular<sup>6-7</sup>.

A Hcy é um aminoácido sulfurado sintetizado exclusivamente como um produto intermediário do metabolismo intracelular do aminoácido essencial metionina. O interesse na Hcy como fator de risco causal de DCV na infância e

adolescência foi estimulado pela observação de que mais de 50% das crianças com desordem genética de homocisteinúria morriam de doença vascular prematura, bem como o fato de níveis altos de Hcy estarem associados a fatores fisiológicos e nutricionais<sup>6,7</sup>. Quanto à Cys, embora seja estruturalmente similar e metabolicamente relacionada à Hcy, sua associação com as DCNT tem recebido menos atenção<sup>8</sup>. Alguns estudos, porém, têm identificado uma importante relação entre concentrações altas de Cys e DCV<sup>8,7</sup>.

Apesar de evidências sugerirem que a hiper-homocisteinemia e hipercisteinemia são fatores de risco para DCV em adultos, poucas informações conclusivas existem sobre os níveis desses aminoácidos na adolescência. Ainda não há consenso para a associação entre os níveis altos de Hcy e Cys, composição corporal e fatores de risco metabólicos para obesidade e DCV nesta fase. Dessa forma, esta revisão objetivou descrever a associação entre níveis altos de homocisteína e cisteína e risco cardiovascular em adolescentes.

## FONTE DE DADOS

A busca pelos artigos foi realizada nos meses de janeiro a abril de 2018 nas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) via PubMed e em referências bibliográficas dos artigos selecionados, combinando-se os termos 'homocisteína', 'cisteína', 'risco cardiovascular' e

'adolescentes', nos idiomas português e inglês. Foram considerados artigos originais, de revisão, incluindo revisões sistemáticas e meta-análises, sem restrição de tempo e idioma.

## > HOMOCISTEÍNA

### HISTÓRICO, CONCEITO E METABOLISMO

A Hcy foi descoberta em 1952, mas foi em 1969 que McCully et al.<sup>9</sup> identificaram a importância clínica da homocistinúria, sugerindo pela primeira vez, a ligação entre alteração metabólica genética provocada por deficiência homozigótica de cistationina  $\beta$ -sintase e aparecimento de aterosclerose<sup>9</sup>.

A Hcy é um composto sulfurado contendo um grupamento tiol (-SH), que a permite passar por uma série de reações bioquímicas comuns aos aminoácidos que contêm um átomo de enxofre<sup>9,10</sup>. É um aminoácido não-essencial que não está presente na dieta humana e nem nas proteínas do organismo pois não há códons específicos para sua transcrição. Logo, é um subproduto do metabolismo da metionina, formada exclusivamente a partir da desmetilação da metionina proveniente da dieta ou de seu catabolismo<sup>10,11</sup>. A metionina, localizada principalmente no fígado, é catabolizada até Cys pela via da transulfuração, gerando a Hcy como intermediário nesse processo<sup>11</sup>.

A Hcy não se acumula nas células (concentrações mínimas de 1 a 5  $\mu\text{mol/L}$ ) e a fração que não é metabolizada, a Cys ou metionina, entra na circulação. Aproximadamente 70 a 80% da Hcy presente no sangue encontram-se ligadas às proteínas plasmáticas, especialmente a albumina, formando pontes dissulfeto. Do restante, uma pequena fração (2 a 5%) permanece na forma livre (reduzida) e as demais espontaneamente condensam-se por oxidação mediante a formação de uma ponte dissulfeto, que pode incluir homocistina (dímero de homocisteína) e dissulfetos mistos, como homocisteína-cisteína. Portanto, a Hcy plasmática total é a soma de

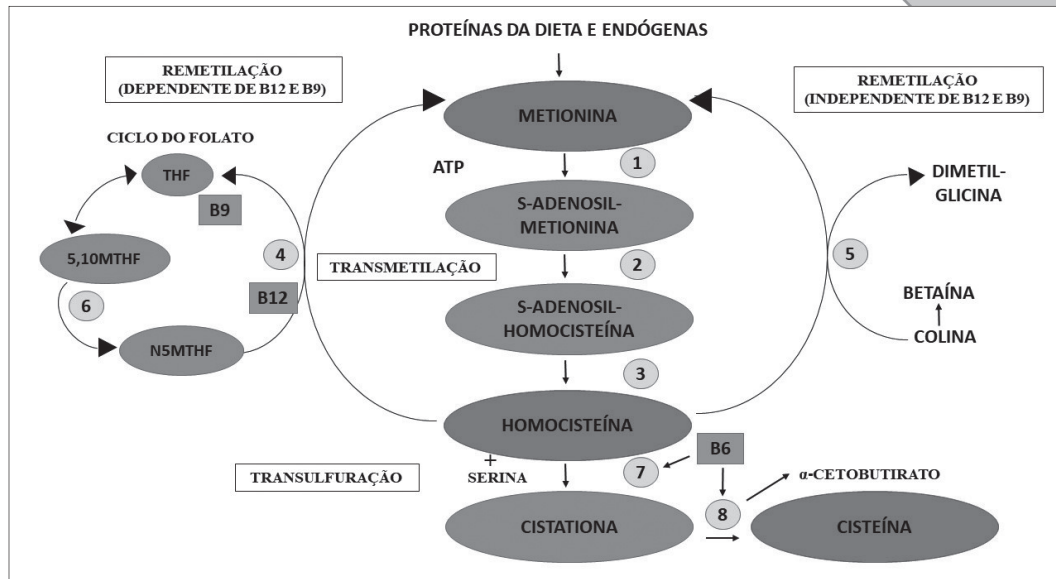
todas as formas livres e ligadas a proteínas que contenham um grupamento tiol<sup>10,11</sup>.

A figura 1 descreve o ciclo metil (transmetilação, transulfuração e remetilação). Uma parte da metionina existente no organismo é utilizada na formação das proteínas. A outra é ativada por trifosfato de adenosina (ATP) para formar S-adenosilmetionina (AdoMet). Na reação de metilação, denominada transmetilação, forma-se S-adenosil homocisteína que é hidrolisada, regenerando a Hcy que se torna disponível para começar um novo ciclo de transferência do grupamento metil (remetilação) ou é metabolizada para formação da Cys (transulfuração)<sup>11</sup>. Assim sendo, a via da transmetilação permite a recuperação da metionina de modo que a Hcy contribui para sua manutenção, ao mesmo tempo (metionina e Hcy são precursoras uma da outra).

Na via de transulfuração, que ocorre quando há sobrecarga de metionina, há a condensação da Hcy com a serina formando a cistationina por meio de uma reação irreversível, que é catalisada pela enzima cistationina- $\beta$ -sintase, utilizando piridoxal 5'-fosfato como cofator, gerado a partir da piridoxina (vitamina B6). A cistationina é hidrolisada por uma segunda enzima também dependente de vitamina B6, a  $\gamma$ -cistationase formando Cys e  $\alpha$ -cetobutirato. O ciclo da transulfuração está disponível no fígado, nos rins, no pâncreas e nos intestinos e é o principal responsável pelo catabolismo da Hcy (degradando aproximadamente 50% da Hcy circulante)<sup>10,11</sup>.

Nas condições em que ocorre balanço negativo de metionina, preferencialmente quando há jejum, ocorre a via de remetilação: a Hcy recebe um grupamento metil do N-5-metiltetraidrofolato (N5MTHF), principal forma do folato no plasma, ou ainda da betaína, para regenerar a metionina. A reação com N5MTHF é catalisada pela metionina sintase (MS) e ocorre em todos os tecidos, também é conhecida como ciclo do folato, portanto requer um suprimento adequado de ácido fólico, assim como de cianocobalamina (vitamina B12), já que depende do cofator metilcobalamina proveniente da cianocobalamina<sup>11</sup>.

Figura 1. Vias metabólicas da homocisteína (ciclo metil).



Legenda: Enzimas envolvidas nas vias metabólicas da homocisteína: 1) Metionina adenosiltransferase; 2) Metiltransferases diversas; 3) Adenosilhomocisteínohidrolase; 4) Metionina Sintase; 5) Betaína Homocisteína-metiltransferase; 6) N5,10-Metilenotetrahidrofolato-redutase; 7) Cistationina $\beta$ -sintase; 8) Cistationase. ATP: trifosfato de adenosina; THF: tetrahidrofolato; 5,10 MTHF: 5,10-metilenotetrahidrofolato; N5MHTF: N-5-metiltetrahidrofolato; B6: piridoxina; B9: folato; B12: cianocobalamina.

\*Fonte: Figura esquematizada pelos autores baseada nas referências.<sup>10,11,21,24,29,31</sup>

## > HIPER-HOMOCISTEÍNEMIA EM ADOLESCENTES

### CLASSIFICAÇÃO, PREVALÊNCIA E CAUSAS

Para adolescentes não há valores estabelecidos para hiper-homocisteinemia. Em uma revisão, Refsum et al.<sup>12</sup> propuseram limites de hiper-homocisteinemia de  $8\mu\text{mol/L}$  em áreas com suplementação de ácido fólico e  $10\mu\text{mol/L}$  em áreas sem suplementação com ácido fólico para crianças e adolescentes com menos de 15 anos, e estabeleceram ainda o ponto de corte de  $\geq 15\mu\text{mol/L}$  para adolescentes com 15 anos ou mais. Os estudos têm adotado este ponto de corte ou valores de referência para adultos, ou ainda, o percentil 90 da própria amostra<sup>13-14</sup>. O resultado são prevalências de hiper-homocisteinemia entre adolescentes no Brasil variando de 9,9%<sup>13</sup> a 24%<sup>15</sup>, e no contexto mundial, entre 10,1%<sup>16</sup> a 44,6%<sup>14</sup>.

Estudos têm mostrado que na infância e adolescência os valores médios de Hcy equiva-

lem à metade dos valores encontrados na população adulta. Entre 774 adolescentes kuwaitianos, a média encontrada por Akanji et al.<sup>17</sup> foi  $6,57\mu\text{mol/L}$ . Em uma pesquisa realizada na Grécia com 524 crianças e adolescentes observou-se média de Hcy de  $7,8\mu\text{mol/L}$  para o sexo masculino e de  $5\mu\text{mol/L}$  para o sexo feminino de 7.<sup>18</sup> No Chile um estudo realizado com 80 crianças e adolescentes de 6 a 15 anos saudáveis com e sem história familiar de doença cardiovascular, encontrou média de  $5,8\mu\text{mol/L}$  (sem antecedentes familiares) e  $7,2\mu\text{mol/L}$  (com antecedentes familiares)<sup>19</sup>. Outro estudo realizado entre 1992 a 1994 com 1.137 crianças e adolescentes (53% brancas, 47% pretas) com idades entre 5 e 17 anos examinados no *Bogalusa Heart Study*, obtiveram média de  $6,1\mu\text{mol/L}$ <sup>20</sup>.

Na adolescência, níveis altos de Hcy podem surgir devido a alterações genéticas, endócrinas, doença falciforme ou fatores nutricionais<sup>14</sup>. Quando formada, a Hcy é liberada para o plasma a partir dos tecidos, em quantidades

reduzidas. Até mesmo quando há um excesso de metionina, o excedente de Hcy é redirecionado para a via de transulfuração. Todos esses mecanismos, de alguma forma, controlam a sua concentração plasmática<sup>10,11</sup>.

Quando o balanço entre a síntese e o *turnover* da Hcy é interrompido, a Hcy e seus derivados acumulam-se nas células, podendo então ultrapassar a membrana celular e se acumular no plasma. Dessa forma, alterações em qualquer etapa no metabolismo da metionina, assim como a baixa ingestão de ácido fólico e das vitaminas B6 e 12, que atuam como cofatores das enzimas envolvidas no ciclo, podem levar à elevação de Hcy no sangue. Valores plasmáticos e urinários de Hcy refletem síntese

celular, utilização e integridade de suas vias de metabolismo<sup>10,11</sup>.

Dentre os fatores que mais contribuem para o aumento da Hcy destacam-se as alterações genéticas envolvendo enzimas que participam do metabolismo da Hcy: as mutações no gene da enzima cistationa  $\beta$ -sintase (presente na via de transulfuração); a forma termo-lábil da enzima MTHFR resultante da transição 677 Citosina  $\rightarrow$  Timina no seu gene (presente na via de transulfuração) e mutações no gene da MS (que catalisa a remetilização da Hcy para metionina)<sup>21</sup>.

A tabela 1 apresenta um resumo das principais causas descritas e outros fatores que podem levar a níveis circulantes altos de Hcy não só em adolescentes, mas na população em geral.

**Tabela 1.** Determinantes plasmáticos de Homocisteína. (Fonte: Adaptado de Pinto et al.<sup>21</sup>).

Fatores Genéticos (mutações)	Fatores Nutricionais (deficiências)	Fatores Demográficos	Fatores Clínicos	Medicamentos (drogas)
Cistationina $\beta$ -sintase	Folato	Sexo masculino	Insuficiência renal	Anticonvulsivantes
Metionina sintase	Vitamina B6	Idade avançada	Lúpus eritematoso	Antagonistas do folato
Metilenoetetrahidrofolato-redutase	Vitamina B12	Tabagismo	Neoplasias malignas	Antagonistas da vitamina B12
Cobalamina	Metionina (ingestão elevada)	Sedentarismo	Psoríase severa	Antagonistas da vitamina B
		Menopausa	Hipotireoidismo	Agentes hipocolesterolêmicos
		Etilismo	<i>Diabetes mellitus</i>	Tiazídicos diuréticos
			Transplantes	Contraceptivos orais

## > HIPER-HOMOCISTEINEMIA E RISCO CARDIOVASCULAR EM ADOLESCENTES

A relação entre hiper-homocisteinemia e fatores de risco cardiovascular tradicionais torna-se cada vez mais fundamentada, embora nas fases iniciais da vida as evidências ainda sejam pouco frequentes. A prevenção da doença aterosclerótica deve ser iniciada na infância e adolescên-

cia<sup>3,4</sup>, com avaliação periódica não só do perfil lipídico, mas de outros fatores de risco. Sendo assim, estudos têm se proposto a avaliar a associação entre fatores de risco não tradicionais, como hiper-homocisteinemia, e fatores de risco tradicionais para DCV em adolescentes<sup>13,15,18,22,23</sup>.

No final da década de 90, Oshaug et al.<sup>24</sup> demonstraram que a concentração de Hcy plasmática em crianças estava ligada à obesidade e que se correlacionava com a ingestão de gordu-

ras. Estes autores sugeriram que a restrição moderada de gorduras diminuiu as concentrações plasmáticas de Hcy. Neste mesmo período, outro estudo com crianças e adolescentes identificou que mesmo na faixa etária pediátrica, níveis altos de Hcy estavam associados com níveis altos de pressão arterial sistólica e aumento de peso<sup>25</sup>.

Alguns estudos na faixa etária escolar e entre adolescentes mostram correlação direta dos níveis de Hcy com folato, vitamina B12 e o excesso de peso avaliado pelo Índice de Massa Corporal (IMC)<sup>18,22,26,27,23</sup>. Um estudo nacional descrito por Brasileiro et al.<sup>23</sup> realizado com adolescentes obesos e eutróficos, encontrou que os níveis de Hcy, ácido fólico e vitamina B12 não apresentaram diferenças estatisticamente significantes em relação ao estado antropométrico. Contudo, um estudo realizado na China encontrou níveis significativamente elevados em crianças obesas quando comparadas àquelas sem excesso de peso<sup>22</sup>. Análises realizadas por Papandreou et al.<sup>18,26,27</sup> na Grécia verificaram que os níveis de Hcy se correlacionam tanto com o excesso de peso, quanto com a pressão arterial alta.

Mais recentemente, utilizando dados do *baseline* de uma coorte brasileira realizada com crianças e adolescentes, Costa et al.<sup>28</sup> identificaram que os níveis aumentados de Hcy ( $>8,6\mu\text{mol/L}$ ) associaram-se ao sobrepeso (RP=2,52;  $p=0,03$ ) e pressão arterial aumentada (RP=1,28;  $p=0,03$ ). Os mesmos autores, avaliando dados longitudinais, verificaram que independentemente da idade, sexo, condições socioeconômicas, ingestão alimentar ou prática de atividade física, as crianças e adolescentes do quinto quantil de distribuição dos níveis de Hcy ( $>8,6\mu\text{mol/L}$ ) apresentaram aumento de 0,50 ( $p < 0,01$ ) na média do escore Z do IMC e aumento de 3,62cm ( $p < 0,01$ ) na média da circunferência da cintura (CC), após um ano de acompanhamento<sup>29</sup>.

Em outro estudo brasileiro, a média de Hcy foi mais alta nas crianças ou adolescentes com diagnóstico de obesidade ( $9,2\mu\text{mol/L}$ ) e também naquelas com resistência à insulina (RI) ( $10,0\mu\text{mol/L}$ ), sendo apenas este último resul-

tado estaticamente significativo ( $p=0,011$ )<sup>15</sup>. Já pesquisa realizada em São Paulo identificou pela primeira vez a associação entre circunferência abdominal aumentada e níveis altos de Hcy e Cys em crianças e adolescentes de 6 a 11 anos, independentemente da condição nutricional. Verificou-se que crianças com circunferência abdominal aumentada, mesmo as eutróficas, tinham chance 2,34 vezes maior de apresentar níveis altos de Hcy (acima do percentil 90, ou seja,  $>7,3\mu\text{mol/L}$ )<sup>13</sup>.

Resultados oriundos de experimentos *in vivo* e *in vitro* indicaram que a associação da Hcy com o excesso de peso corporal possa estar ligada à disfunção do tecido adiposo, inibindo a lipólise por meio da ativação da proteína quinase ativada por AMP (que é importante sensor do nível de energia celular), exercendo efeito anti-lipólise nos adipócitos, favorecendo o acúmulo de gordura<sup>30</sup>. A ligação entre níveis aumentados de Hcy e obesidade ainda parece estar relacionada à RI em populações jovens. Alguns estudos em crianças e adolescentes indicam que o aumento de peso está associado com altas concentrações de Hcy e hiperinsulinemia<sup>15,24,31</sup>. No entanto, não foi encontrada correlação entre hiper-homocisteinemia e RI no estudo realizado por Brasileiro et al.<sup>23</sup>.

Outros estudos têm relacionado a hiper-homocisteinemia a alterações no metabolismo do HDL-colesterol (HDL-c). E propõe que indivíduos com hiper-homocisteinemia possuem HDL-c disfuncional, uma vez que foi descrito que altos níveis plasmáticos de Hcy diminuem a expressão de Apolipoproteína AI, uma das principais apolipoproteínas constituintes desse colesterol<sup>17</sup>. Logo, alguns estudos identificam essa associação<sup>15,16,14,28,32</sup>.

Na pesquisa de Costa et al.<sup>28</sup> observou-se a associação entre altos níveis de Hcy ( $>8,6\mu\text{mol/L}$ ) e baixos níveis de HDL-c (RP=1,21;  $p=0,03$ ) e hipertrigliceridemia (RP=1,62;  $p=0,03$ ) em crianças e adolescentes. Dados do seguimento identificaram que após um ano, independentemente da idade, sexo, condição socioeconômica, dieta ou estado antropométrico, quando os níveis sé-

ricos de Hcy estavam acima do quinto quintil de distribuição ( $>8,6\mu\text{mol/L}$ ), o HDL-c reduzia em média  $2,91\text{mg/dl}$  ( $p < 0,01$ ), enquanto os níveis de triglicérides aumentavam em média de  $1,58\text{mg/dl}$  ( $p < 0,01$ ).<sup>32</sup> No estudo de Leal et al.<sup>15</sup>, a média de Hcy foi mais alta nas crianças e adolescentes com HDL-c baixo ( $9,3\mu\text{mol/L}$ ) do que naquelas com HDL-c adequado, embora não estatisticamente significante.

## > CISTEÍNA

### HISTÓRICO, CONCEITO E METABOLISMO

Nos mamíferos, a Cys é sintetizada a partir de dois outros aminoácidos: a metionina fornece o átomo de enxofre, e a serina entra com o esqueleto carbônico (Figura 1). Em uma série de reações, o grupo  $-\text{OH}$  da serina é substituído por um grupo  $-\text{SH}$  derivado da metionina para formar a Cys. Este aminoácido pertence ao grupo dos sulfidrílicos e possui propriedades químicas e estruturais semelhantes às da Hcy e, da mesma forma, a oxidação da Cys está envolvida em processos de aterogênese e trombogênese.<sup>10</sup>

## > HIPERCISTEINEMIA EM ADOLESCENTES

### CLASSIFICAÇÃO, PREVALÊNCIA E CAUSAS

Em adultos, a concentração plasmática de cisteína é cerca de 20 vezes superior ao nível de Hcy ( $<250\mu\text{mol/L}$ )<sup>33</sup>. Em adolescentes, os valores médios encontrados de Cys variam de acordo com os estudos. Costa et al.<sup>28</sup> encontraram média de  $406,8\mu\text{mol/L}$  para o sexo feminino e  $410,4\mu\text{mol/L}$  para o sexo masculino. Silva et al.<sup>13</sup> identificaram média geral de Cys de  $366,4\mu\text{mol/L}$ . Enquanto no estudo de Elshorbagy et al.<sup>34</sup> detectaram média  $204\mu\text{mol/L}$  (sexo masculino) e  $201\mu\text{mol/L}$  (sexo feminino).

Ainda que não exista ponto de corte estabelecido para hipercisteinemia em crianças e adolescentes, o estudo realizado em São Paulo utilizou valores de Cys acima do percentil 90 da

própria amostra ( $445,0\mu\text{mol/L}$ ) como ponto de corte para classificar níveis plasmáticos altos de Cys, identificando prevalência de hipercisteinemia de 9,6% (sexo masculino) e 9,0% (sexo feminino)<sup>13</sup>.

## HIPERCISTEINEMIA E RISCO CARDIOVASCULAR EM ADOLESCENTES

Assim como a hiper-homocisteinemia, valores altos de Cys também estão relacionados com DCNT, especialmente a obesidade e a DCV. No entanto, seus potenciais efeitos nocivos na doença cardiovascular até agora receberam pouca atenção<sup>8,7,33</sup>, existindo uma escassez de estudos sobre a relação entre cisteína e risco cardiovascular em adolescentes<sup>13,28,29,34</sup>.

Os primeiros estudos que versaram sobre a relação entre a Cys e o peso corporal classificaram o IMC como forte preditor dos valores altos de Cys. Estudos recentes registram o papel obesogênico da Cys, que parece também se estender para a faixa etária infanto-juvenil<sup>34,35</sup>. Em crianças e adolescentes em São Paulo verificou-se que indivíduos com circunferência abdominal elevada, mesmo os eutróficos, tiveram duas vezes mais chance de ter Cys alta (acima do percentil 90)<sup>13</sup>. Já em pesquisa realizada com 984 crianças e adolescentes hispânicos, com idade entre 4 e 19 anos, do estudo *Viva La Família*, o quartil superior de Cys foi independentemente associado a um risco cinco vezes maior de obesidade e risco duas vezes maior de RI (ajustado para % gordura corporal)<sup>34</sup>.

No estudo de Costa et al.<sup>28</sup> a prevalência de hipercisteinemia ( $>463,4\mu\text{mol/L}$ ) foi 2,52 vezes maior ( $p=0,03$ ) em escolares com excesso de peso, quando comparada aos eutróficos. Além disso, níveis totais aumentados de Cys ( $>463,4\mu\text{mol/L}$ ) foram significativamente associados a pressão arterial aumentada ( $\text{RP}=1,28$ ;  $p=0,03$ ). Após 1 ano de seguimento, os mesmos autores evidenciaram que, independente da idade, sexo, condições socioeconômicas, in-

gestão alimentar ou prática de atividade física, indivíduos com valores de Cys acima do quinto quantil (>463,4 μmol/L) apresentaram aumento de 0,59 na média do escore Z do IMC ( $p < 0,01$ ) e aumento de 5cm na média da CC ( $p < 0,01$ )<sup>29</sup>.

O possível mecanismo pelo qual a concentração alta de Cys sérica leva ao excesso de gordura corporal explica-se pela inibição da lipólise pelo peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) originado da auto-oxidação da Cys, ativando a lipogênese<sup>34</sup>. Por sua vez, a auto-oxidação da Cys está relacionada a alteração dos níveis pressóricos, uma vez que promove a produção de óxido nítrico pelo endotélio vascular (formando nitrosotiol), levando a dano na vasodilatação mediado pelo endotélio dependente de óxido nítrico<sup>8</sup>.

Destaca-se, ainda, que o excesso de peso também está associado ao perfil lipídico aterogênico de baixo HDL-c e níveis altos de triglicérides<sup>36</sup>. Portanto, é possível que a relação entre a elevação da Cys e dislipidemia ocorra por vias metabólicas comuns ao excesso de peso que, direta ou indiretamente, atuam na determinação do evento. Os mecanismos fisiopatológicos para esta associação ainda não foram completamente elucidados. A hipótese etiológica mais recente – oriunda de estudos experimentais *in vitro* e *in vivo* – e que tem recebido adesão de muitos investigadores é a de que valores altos de aminoácidos sulfidrílicos aumentam a expressão da SREBP-1 (proteína de ligação ao elemento regulador de esterol) – importante elemento no caminho da biossíntese de colesterol e triglicérides – favorecendo a ocorrência de alterações do perfil lipídico<sup>10</sup>.

Além disso, estudos têm demonstrado que concentrações aumentadas de Cys inibem a transcrição da apolipoproteína A-1, com consequente redução da síntese de HDL-c nos hepatócitos, contribuindo para a ocorrência e/ou agravamento das dislipidemias<sup>28,32</sup>. Ainda, destaca-se que a Cys é um grande componente funcional e estrutural da apolipoproteína B, a proteína do LDL-Colesterol (LDL-c), que é a forma mais im-

portante do transporte de colesterol do fígado para outros tecidos<sup>10</sup>.

Costa et al.<sup>28</sup> identificaram que a Cys alta (>463,4 μmol/L) está associada a baixos níveis de HDL-c (RP=1,15;  $p=0,01$ ) e hipertrigliceridemia (RP=1,41;  $p=0,02$ ). Também no estudo de Silva et al.<sup>13</sup> crianças com altos níveis de LDL-c apresentaram duas vezes mais chances de ter níveis aumentados de cisteína (>445,0 μmol/L), ou seja, observou-se associação entre hiperhomocisteinemia e níveis altos de LDL-c (21,2% versus 12,3%;  $p=0,015$ ) e níveis normais de HDL-c (13,6% versus 26,6%;  $p=0,012$ ).

Quanto ao metabolismo na patogênese da RI e diabetes, descobertas recentes sugerem que a elevação de vários aminoácidos está associada com o risco cinco vezes maior de desenvolver diabetes depois de 12 anos. A Cys plasmática não foi medida, mas a cistina plasmática alta (o dímero não ligado à proteína que constitui cerca de 25% do plasma Cys), foi observada em estudo de resistência à insulina e diabetes<sup>37</sup>. Devido à sua associação com gordura corporal, a Cys pode ser um bom preditor de resistência à insulina em adolescentes<sup>34</sup>.

## CONCLUSÕES



A hiper-homocisteinemia e hiperhomocisteinemia em adolescentes está associada à adiposidade corporal, aumento da pressão arterial, alteração dos níveis de lipídios séricos, como redução do HDL-c e aumento do LDL-c e triglicérides, além de resistência à insulina. Considerando-se que o processo aterosclerótico tem início muito antes de aspectos clínicos serem detectados, ainda se faz necessário mais estudos com adolescentes que identifiquem o papel de marcadores não tradicionais de risco para DCV, como a Hcy e Cys, inclusive, devido à importância desses aminoácidos no desenvolvimento de componentes já estabelecidos do perfil de risco cardiovascular.



## > REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-americana de Saúde. Determinantes Sociais e Riscos para a Saúde, Doenças Crônicas não transmissíveis e Saúde Mental. Doenças cardiovasculares. Brasília: OPAS, 2017. [acesso 2018 Mar 08]. Disponível em: [http://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=839](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=839).
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Cardiômetro da Sociedade Brasileira de Cardiologia*, 2016. [acesso 2018 Mar 18]. Disponível em: <http://socios.cardiol.br/2014/20160119-cardiometro.asp>.
3. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003 Nov 5;290(17):2277-83.
4. Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease: The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol*. 2002 Nov 21;90(10C):3L-7L.
5. Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. In: Victora CG et al. *Saúde no Brasil: a série The Lancet*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2011. p. 61-74.
6. Nygård O, Vollset SE, Refsum H, Brattström L, Ueland PM. Total homocysteine and cardiovascular disease. *J Intern Med*. 1999 Nov;246(5):425-54.
7. Xiao Y, Zhang Y, Lv X, Su D, Li D, Xia M et al. Relationship between lipid profiles and plasma total homocysteine, cysteine and the risk of coronary artery disease in coronary angiographic subjects. *Lipids Health Dis*. 2011;10:137.
8. El-Khairy L, Ueland PM, Refsum H, Graham IM, Vollset SE. Plasma total cysteine as a risk factor for vascular disease - The European Concerted Action project. *Circulation*. 2001; 103: 2544-49.
9. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*. 1969 Jul;56(1):111-28.
10. Stipanuk MH. Homocysteine, cysteine, and taurine. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editors. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 545-70.
11. Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, Sopková J, Drgová A, Červeňová T et al. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. *Int J Mol Sci*. 2016 Oct 20;17(10).
12. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004;50:3-32.
13. Silva N, Souza F, Pendeza A, Fonseca F, Hix S, Oliveira A, et al. Homocysteine and cysteine levels in prepubertal children: Association with waist circumference and lipid profile. *Nutrition*. 2013;29:166-71.
14. Gil-Prieto R, Hernandez V, Cano B, Oya M, Gil A. Plasma homocysteine in adolescents depends on the interaction between methylenetetrahydrofolate reductase genotype, lipids and folate: a seroepidemiological study. *Nutrition & Metabolism*. 2009;6.
15. Leal AA, Simões MOS, Teixeira A, Medeiros CCM, Palmeira AC, Castro GMA et al. Homocysteine and Cardiovascular Risk Factors in Overweight or Obese Children and Adolescents. *Health*. 2015;7(3):381-389.
16. Anand P, Awasthi S, Mahdi A, Tiwari M, Agarwal GG. Serum homocysteine in Indian adolescents. *Indian Journal of Pediatrics*. 2009;76:705-09.
17. Akanji AO, Thalib L, Al-Isa AN. Folate, vitamin B12 and total homocysteine levels in Arab adolescent subjects: Reference ranges and potential determinants. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012 Oct;22(10):900-6.
18. Papandreou D, Mavromichalis I, Makedou A, Rousso I, Arvanitidou M. Total serum homocysteine, folate and vitamin B12 in a Greek school age population. *Clin Nutr* 2006;25:797-802.

19. Casanueva VE, Cid XC, Cancino MM, Borzone LT, Cid LS. Homocisteína en niños y adolescentes. Relación con historia familiar de enfermedad cardiovascular. *Rev Méd Chile*. 2003;131:997-1002.
20. Greenlund KJ, Srinivasan SR, Xu JH, Dalferes E Jr, Myers L, Pickoff A et al. Plasma homocysteine distribution and its association with parental history of coronary artery disease in black and white children - The Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1999 Apr 27;99(16):2144-9.
21. Pinto WJ, Areas MA, Marialva JE, Cardoso SMG, Pinto EG. Homocisteína e risco cardiovascular. *Rev Ciênc Méd*. 2009;18(5/6):259-268.
22. Zhu W, Huang X, Li M, Neubauer H. Elevated plasma homocysteine in obese schoolchildren with early atherosclerosis. *Eur J Pediatr*. 2005;5:33-8.
23. Brasileiro RS, Escrivao MA, Taddei JA, D'Almeida V, Ancona-Lopez F, Carvalhaes JT. Plasma total homocysteine in Brazilian overweight and non-overweight adolescents: a case-control study. *Nutr Hosp*. 2005; 20: 313-9.
24. Oshaug A, Bugge KH, Refsum H. Diet, an independent determinant for plasma total homocysteine: A cross sectional study of Norwegian Works on platforms in the North Sea. *Eur J Clin Nutr*. 1998 Jan;52(1):7-11.
25. Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rim E, Cutler JA, Fekdman HÁ, et al. Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children - Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health. *Jama- Journal of the American Medical Association*. 1999; 281: 1189-96.
26. Papandreou D, Rousso I, Makedou A, Arvanitidou M, Mavromichalis I. Association of blood pressure, obesity and serum homocysteine levels in healthy children. *Acta Paediatr* 2007;96:1819e23.
27. Papandreou D, Mavromichalis I, Makedou A, Rousso I, Arvanitidou M. Reference range of total serum homocysteine level and dietary indexes in healthy Greek schoolchildren aged 6 e 15 years. *Br J Nutr* 2006;96:719e24.
28. Costa, PRD; Kinra, S; D'Almeida, V; Assis, AMO. Serum homocysteine and cysteine levels and associated factors in children and adolescentes. *Nutr. clín. diet. hosp*. 2017;37(1):106-116.
29. Costa PRF, Kinra S, D'Almeida V, Assis AMO. Serum Homocysteine and Cysteine Levels and Anthropometric Changes: A Longitudinal Study among Brazilian Children and Adolescents. *J Am Coll Nutr*. 2018 Jan;37(1):80-86.
30. Liao D, Yang X, Wang H. Hyperhomocysteinemia and high-density lipoprotein metabolism in cardiovascular disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2007; 45: 1652-59.
31. Shen MH, Chu NF, Wu DM, Chang JB. Plasma homocysteine, folate and vitamin B12 levels among school children in Taiwan: The Taipei Children Heart Study. *Clin Biochem*. 2002 Sep;35(6):495-8.
32. Costa PRF, Kinra S, D'Almeida V, Assis AMO. Serum homocysteine and cysteine levels and changes in the lipid profile of children and adolescents over a 12-month follow-up period. *Clin Nutr ESPEN*, 2017;21:13-19.
33. Patel RS, Al Mheid I, Morris AA, Ahmed Y, Kavtaradze N, Ali S et al. Oxidative stress is associated with impaired arterial elasticity. *Atherosclerosis*. 2011 Sep;218(1):90-5.
34. Elshorbagy AK, Valdivia-Garcia M, Refsum H, Butte N. The Association of Cysteine with Obesity, Inflammatory Cytokines and Insulin Resistance in Hispanic Children and Adolescents. *PlosOne*. 2012; 7.
35. Elshorbagy AK, Gjesdal CG, Nurk E, Tell GS, Ueland PM, Nygård O et al. Cysteine, homocysteine and bone mineral density: a role for body composition? *Bone*. 2009 May;44(5):954-8.
36. Codoñer-Franch P, Murria-Estal R, Tortajada-Girbés M, del Castillo-Villaescusa C, Valls-Bellés V, Alonso-Iglesias E. New factors of cardiometabolic risk in severely obese children: influence of pubertal status. *Nutr Hosp*. 2010 Sep-Oct;25(5):845-51.
37. Fiehn O, Garvey WT, Newman JW, Lok KH, Hoppel CL, Adams SH. Plasma metabolomic profiles reflective of glucose homeostasis in non-diabetic and type 2 diabetic obese African-American women. *PLoS One*. 2010 Dec 10;5(12):e15234.