

## Homocysteina jako rezydualny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

prof. dr hab. n. farm. Marek Naruszewicz

Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny



Analizując wyniki badania WOBASZ, w których wykazano poważne stany niedoborowe w zakresie pobrania folianów z diety i pokrycia zapotrzebowania na witaminy z grupy B w polskiej populacji, należy w pierwszym rzędzie odnieść się do powiązanej z tym zagadnieniem roli homocysteiny w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego. Zanim rozpoczniemy jakiegokolwiek interwencje dotyczące suplementacji diety tymi witaminami, muszą wystąpić silne przesłanki merytoryczne wskazujące, że takie działanie będzie bezpieczne i przyniesie konkretne korzyści dla zdrowia publicznego.

Bezpieczeństwo stosowania kwasu foliowego i witamin z grupy B w dawkach nieprzewyższających dziennego zalecenia nie wzbudza kontrowersji i potwierdzają je dane z takich krajów, jak USA, Kanada i Australia. W tych krajach od prawie 10 lat stosuje się wzbogacanie mąki w te nutrieny i nie zaobserwowano żadnych negatywnych skutków, wręcz przeciwnie – stwierdzono prawie 40-procentowe obniżenie występowania wady cewy nerwowej. Próby stosowania wysokich dawek, szczególnie kwasu foliowego, we wtórnej prewencji chorób układu krążenia nie przyniosły natomiast pozytywnych wyników i pomimo obniżenia stężenia homocysteiny nie stwierdzono spadku śmiertelności w porównaniu z placebo [1, 2]. Można się zastanawiać, co było przyczyną tych negatywnych wyników, skoro większość badań prospektywnych potwierdzało, że homocysteina i witamina B<sub>6</sub> wydają się najlepszymi czynnikami prognostycznymi epizodów wieńcowych i mózgowych u osób zdrowych [3]. Można przypuszczać, że hiperhomocysteinemia jest bardziej markerem ryzyka progresji miażdżycy niż jej czynnikiem przyczynowo-skutkowym. Wiadomo bowiem, że w wyniku uszkodzenia tkanek i w następstwie ich niedotlenienia homocysteina jest wydzielana z komórek do osocza i jej zwiększone stężenie może utrzymywać się przez dłuższy okres. Potwierdza to fakt częstego występowania hiperhomocysteinemii w niewydolności nerek, niedoczynności tarczycy, nadciśnieniu tętniczym, niewydolności serca, a więc w stanach, w których dochodzi do uszkodzeń określonych narządów [4–6].

Wydaje się więc, że bez usunięcia podstawowych przyczyn wywołujących wymienione schorzenia trudno oczekiwać w pełni udokumentowanych klinicznie badań stwierdzających, że obniżenie stężenia homocysteiny będzie ściśle

korelowało z zahamowaniem procesu progresji miażdżycy. Istnieje jeszcze jedno możliwe wytłumaczenie braku efektów stosowania kwasu foliowego i witamin z grupy B w kardiologii. Jest to związane z potencjalną szkodliwością zbyt wysokich dawek kwasu foliowego i witamin B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub>, stwierdzoną w badaniu NORVIT i HOPE-2. Okazało się bowiem, że kwas foliowy będący donorem grup metylowych może w regionach promotorowych niektórych genów nasilać ich ekspresję i aktywację podziałów komórkowych, szczególnie mięśni gładkich naczyń, zwiększając ich proliferację [7]. Potwierdzają to wyniki badania Lange i wsp., które wskazują na istotnie częstsze występowanie retenozy w stentach u chorych po zabiegach na naczyniach wieńcowych, u których stosowano wysokie dawki kwasu foliowego i witamin B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub> [8]. Nie można także wykluczyć, że kwas foliowy wzmacnia metylację argininy, powodując wzrost stężenia asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA), która jak wiadomo, jest inhibitorem śródbłonkowej syntazy tlenku azotu (NO) [9]. Z kolei zbyt wysokie dawki witaminy B<sub>6</sub> przyczyniają się do hamowania procesów angiogenezy. Dlatego nie możemy dzisiaj bez dodatkowych badań zalecać pacjentom z chorobami układu sercowo-naczyniowego zbyt wysokich, to jest przekraczających 400 µg dziennie, dawek kwasu foliowego. Biorąc jednak pod uwagę wyniki większości badań, w których stosowano kwas foliowy, trzeba jednoznacznie stwierdzić, że suplementacja kwasem foliowym wydaje się efektywna w redukcji ryzyka udaru mózgu – obniża je średnio o 18% w prewencji pierwotnej [10].

Analizując wpływ homocysteiny na rozwój miażdżycy, trzeba wskazać na jej rolę w powodowaniu zaburzeń gospodarki lipidowej i wpływ na procesy krzepnięcia. Te dotąd niedostrzegane elementy działania homocysteiny mogą być przyczyną wielu niepowodzeń w procesach terapeutycznych, których podstawowym celem był wpływ na klasyczne czynniki ryzyka. Typowym przykładem jest badanie FIELD, gdzie stwierdzono znacznie mniejsze niż oczekiwano obniżenie relatywnego ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych, a powodem mógł być wzrost stężenia homocysteiny o 35% po 5-letnim okresie leczenia fenofibratem pacjentów z cukrzycą. Brak w pełni przekonujących wyników tłumaczono między innymi mniejszym, niż zakładano, wzrostem stężenia cholesterolu HDL. Przyczyną był wpływ podwyższonych stężeń homocysteiny na składnik białkowy frakcji HDL, tj. na apolipoproteinę A1. Okazało się bowiem, że homocysteina redukuje znacząco aktywność czynnika transkrypcyjnego PPAR $\alpha$  i w ten sposób zmniejsza syntezę APO A1 [11].

Podwyższone stężenie homocysteiny we krwi może być także przyczyną modyfikacji białek w procesie zwanym homocysteilacją. Takiemu procesowi podlega między innymi fibrynogen, co zakłóca prawidłowe działanie układu fibrynolizy. Undas i wsp. wysunęli hipotezę, że zmieniona struktura włókien fibryny prowadzi do wzrostu oporności fibrynolitycznej i zwiększa ryzyko występowania chorób naczyniowych [12]. Wykazano, że tiolakton homocysteiny, wiążąc się z lizyną w fibrynogenie, powoduje zmianę struktury konformacyjnej cząsteczki, co z kolei powoduje wytworzenie gęstszej sieci fibryny, która utrudnia lizę zakrzepu. Wysokie stężenia homocysteiny działają prozakrzepowo również w innych mechanizmach, między innymi przez stymulację czynnika von Willebranta i obniżanie aktywności białka C. Niezależnie od tych patogenetycznych aspektów oddziaływania homocysteiny na układ krążenia, warto wspomnieć o jeszcze jednym ważnym jej wpływie na zaburzenia psychosomatyczne. W populacjach światowych od dawna wskazuje się na udział depresji jako ważnego czynnika nasilającego chorobowość i umieralność z powodu chorób serca. Ostatnio wskazuje się, że jedną z przyczyn występowania depresji może być niskie stężenie kwasu foliowego w osoczu i towarzysząca temu hipercholesterolemia. Najnowsze badania japońskie wykazały, że istnieje silne powiązanie pomiędzy występowaniem symptomów depresji a podwyższonym stężeniem homocysteiny, szczególnie u mężczyzn [13]. Ponieważ objawy depresji w populacji polskiej stwierdzono ogółem u 24% mężczyzn i 34% kobiet, nie ulega wątpliwości, że ten aspekt niedoboru folianów w naszej diecie powinien być także brany pod uwagę w podejmowaniu decyzji o obowiązkowej suplementacji żywności kwasem foliowym.

Jak dotąd bowiem, mimo moich wieloletnich starań i powołania przez prof. Z. Religę odpowiedniej komisji ekspertów, nie udało się powziąć decyzji o wzbogacaniu mąki w kwas foliowy i witaminy B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub>, co z wielkim powodzeniem wprowadzono już w wielu krajach. Obecnie tylko mały procent mąki przemysłowej, przeznaczonej głównie do pieczenia chleba i produkcji makaronów, podlega wzbogacaniu na skutek porozumienia pomiędzy Polskim Towarzystwem Badań nad Miazdżycą a firmą Polskie Młyny. Mimo naszych wysiłków akcja ta, jak wiele innych słusznych inicjatyw podjętych w naszym kraju, umiera śmiercią naturalną.

Podsumowując, można stwierdzić, że przez swoje patogenne działanie homocysteina lokuje się wśród tzw. rezydualnych czynników ryzyka, które nie są wprawdzie czynnikami decydującymi o rozwoju miażdżycy, ale w sposób istotny mogą przyspieszać jej progresję. Biorąc pod uwagę fakt, że hiperhomocysteinemia została rozpoznana

u prawie 5 mln Polaków, należy ponownie rozpatrzyć na poziomie Ministerstwa Zdrowia decyzję o wprowadzeniu obowiązkowej suplementacji mąki kwasem foliowym, co w mojej opinii może zmniejszyć śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego w naszym kraju nawet o 10–15%.

### Piśmiennictwo

1. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, et al.; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578-88.
2. The heart outcomes prevention evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567-77.
3. Vanuzzo D, Pilotto L, Lombardi R, et al. Both vitamin B6 and total homocysteine plasma levels predict long-term atherothrombotic events in healthy subjects. *Eur Heart J* 2007; 28: 484-91.
4. Naruszewicz M, Klinke M, Dziewanowski K, et al. Homocysteine, fibrinogen, and lipoprotein(a) levels are simultaneously reduced in patients with chronic renal failure treated with folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin. *Metabolism* 2001, 50: 131-4.
5. Zielinski T, Dzielińska Z, Januszewicz A, et al. Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients with coronary artery disease. *Am J Hypertens* 2007; 20: 1058-64.
6. Naruszewicz M, Jankowska AE, Zymlinski R, et al. Hyperhomocysteinemia in patients with symptomatic chronic heart failure: Prevalence and prognostic importance-pilot study. *Atherosclerosis* 2007; 194: 408-14.
7. Brosnan JT, Jacobs RL, Stead LM, Brosnan ME. Methylation demand: a key determinant of homocysteine metabolism. *Acta Biochim Pol* 2004; 51: 405-13.
8. Lange H, Suryapranata H, De Luca G, et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2708-10.
9. Doshi S, McDowell I, Goodfellow J, et al. Relationship between S-adenosylmethionine, S-adenosylhomocysteine, asymmetric dimethylarginine, and endothelial function in healthy human subjects during experimental hyper- and hypohomocysteinemia. *Metabolism* 2005; 54: 351-60.
10. Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 1876-82.
11. Liao D, Tan H, Hui R, et al. Hyperhomocysteinemia decreases circulating high-density lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I Protein synthesis and enhancing HDL cholesterol clearance. *Circ Res* 2006; 99: 598-606.
12. Undas A, Brozek J, Jankowski M, et al. Plasma homocysteine affects fibrin clot permeability and resistance to lysis in human subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1397-404.
13. Nanri A, Mizoue T, Matsushita Y, et al. Serum folate and homocysteine and depressive symptoms among Japanese men and women. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 289-96.