

# Potencjalna rola żelaza w etiopatogenezie choroby wieńcowej

Tomasz Podolecki<sup>1</sup>, Jarostaw Wasilewski<sup>2</sup>, Lech Poloński<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii, Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach,

Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

<sup>2</sup>III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

**Wiele obserwacji klinicznych oraz badań epidemiologicznych i doświadczalnych wskazuje na potencjalny udział żelaza w procesie miażdżycowym.**

**W 1981 roku Sullivan zaproponował hipotezę, w myśl której żelazo odgrywa istotną rolę w etiologii choroby wieńcowej. Hipoteza ta pozwala połączyć doświadczenia kliniczne i powszechnie znane czynniki ryzyka choroby wieńcowej w jedną logiczną całość. Silną przesłanką, która mogłaby potwierdzać słuszność powyższej hipotezy, jest udowodniona rola żelaza jako katalizatora reakcji, w wyniku której powstaje wolny rodnik wodorotlenowy, co z kolei sprzyja utlenianiu lipidów o małej gęstości do oxy-LDL — czynnika o uznanym działaniu aterogennym. W badaniu *The Iron and Atherosclerosis Study (FeAST)* potwierdzono potencjalne korzyści z łagodnego obniżenia zawartości żelaza w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, konieczne jest jednak przeprowadzenie nowych badań, które pozwolą wytyczyć nowe kierunki w profilaktyce choroby wieńcowej.**

*Choroby Serca i Naczyń 2009, 6 (4), 180–183*

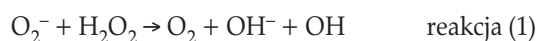
**Słowa kluczowe: żelazo, choroba wieńcowa, oxy-LDL, deferoksamina**

#### Adres do korespondencji:

lek. Tomasz Podolecki  
Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii,  
Oddział Kliniczny Kardiologii  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Śląskie Centrum Chorób Serca  
ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze  
tel.: 0 32 37 33 682, faks: 0 32 37 33 792  
e-mail: tomekpod@interia.pl

Żelazo jest niezbędnym pierwiastkiem w wielu ważnych dla życia procesach komórkowych, zachodzących we wszystkich żywych organizmach. Całkowita zawartość żelaza w organizmie dorosłego mężczyzny wynosi w warunkach prawidłowych około 4 g, natomiast u kobiet jest to średnio 3,5 g. Na żelazo aktywne metabolicznie, a więc zawarte w hemie lub enzymach, przypada odpowiednio 70% i 10% ogólnej puli, 20% stanowi żelazo zmagazynowane w ferrytynie, a jedynie 0,15% żelaza jest związane z białkiem transportowym — transferyną. Nadmiar żelaza w organizmie stymuluje syntezę ferrytyny, co znajduje odzwierciedlenie w podwyższonych wartościach stężenia ferrytyny w surowicy. Również stężenie transferyny we krwi i jej wysycenie żelazem ściśle zależy od ogólnej zawartości tego pierwiastka w organizmie. W warunkach niedoboru dochodzi do wzmożonej ekspresji genu dla transferyny, co prowadzi do wzrostu jej stężenia we krwi. Równocześnie zwiększa się całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC, *total iron-binding capacity*).

Haber i Weiss w 1934 roku określili równanie reakcji chemicznej, w wyniku której dochodzi do tworzenia się wolnego rodnika wodorotlenowego o bardzo dużym potencjale utleniającym [1].



Katalizatorem powyższej reakcji są jony żelaza (reakcja 2 i 3), bez których szybkość reakcji byłaby zbyt mała, by reakcja była istotna z patofizjologicznego punktu widzenia [2].



Zsumowanie reakcji (2) i (3) daje w efekcie reakcję (1). Powstały w przemianie rodnik wodorotlenowy sprzyja peroksydacji cząsteczek lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density-lipoprotein*), prowadząc do tworzenia się jednego z najsilniejszych czynników aterogennych, jakim jest utlenowana cząsteczka *oxy*-LDL [3, 4].

W 1981 roku Sullivan [5] wysnuł hipotezę, w myśl której żelazo odgrywa istotną rolę w etiologii choroby wieńcowej. Swoje przypuszczenia oparł na różnicy ryzyka choroby wieńcowej (CHD, *coronary heart disease*) między kobietami a mężczyznami oraz na wzroście tego ryzyka u kobiet po menopauzie [5]. Rolę żelaza ma potwierdzać stężenie ferrytyny w surowicy zdrowych mężczyzn, które jest 3–4-krotnie wyższe od wartości stwierdzanych u zdrowych kobiet przed menopauzą [1]. Znamienne niższe stężenie ferrytyny u kobiet wynika, według Sullivana, z regularnej utraty żelaza z krwią miesięczkową [5]. Za udziałem żelaza w etiopatogenezie CHD oraz za protekcyjnym działaniem menstruacji przemawiają wyniki uzyskane w badaniu *Framingham* [1, 6]. W obserwacji tej stwierdzono, że ryzyko CHD u kobiet wzrasta znacząco i w równym stopniu zarówno po naturalnej menopauzie, prostej histerektomii, jak i po histerektomii z bilateralną owarektomią. Oznacza to, że za czynnik protekcyjny u kobiet nie powinno się uważać estrogenów, lecz raczej utratę żelaza z krwią miesięczkową [5]. Obserwacje Sullivana pomagają wytłumaczyć wyniki wielośrodkowych randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem hormonalnej terapii zastępczej. W badaniach tych nie potwierdzono oczekiwanego obniżenia ryzyka wystąpienia zawału serca w wyniku stosowania hormonalnej terapii zastępczej [7]. Wykazano również, że stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, prowadzące do zmniejszenia objętości krwi menstruacyjnej, jest związane z 2-krotnym wzrostem ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Ryzyko to powraca do wartości wyjściowych po zaprzestaniu hormonalnej antykoncepcji.

Istotną rolę utraty z krwią żelaza, prowadzącej do obniżenia stężenia ferrytyny, potwierdzono także w badaniach wielokrotnych dawców krwi wskazujących, że 3-krotne oddanie krwi w ciągu roku obniża u młodych mężczyzn stężenie ferrytyny do poziomu stwierdzanego u miesięczkujących młodych kobiet. Zgodnie z wynikami badań fińskich ryzyko zawału serca w tej populacji zmniejsza się aż 7-krotnie [8].

Uznanie żelaza za czynnik ryzyka CHD może również w pewnym stopniu tłumaczyć mniejsze zagrożenie tym

schorzeniem w krajach Trzeciego Świata. Mogłaby za to odpowiadać mniejsza zawartość żelaza w diecie, która w tych krajach jest oparta głównie na produktach roślinnych z dużą zawartością błonnika. Również szeroko rozpowszechnione wśród ludności ubogich krajów pasożyty przewodu pokarmowego oraz dróg moczowych, prowadzące do utraty krwi z kałem i moczem oraz do zaburzeń wchłaniania żelaza, mogą się przyczyniać do zmniejszenia zawartości tego pierwiastka w organizmie.

Udział żelaza w mechanizmie uszkodzenia kardiomiocytów badano szeroko na modelach zwierzęcych. Babbs [9] w 1985 roku wykazał, że podanie deferoksaminy (silnego chelatora jonów żelaza) szczurom poddanym 6–10-minutowemu zatrzymaniu krążenia 2-krotnie zwiększa szanse ich przeżycia — z 31% do 62%. Z kolei Williams i wsp. [10] stwierdzili, że podanie deferoksaminy znacząco usprawnia powrót czynności mechanicznej i metabolizmu izolowanych serc króliczych poddanych 30-minutowemu całkowitemu niedokrwieniu i reperfuzji. Co istotne, leczenie deferoksaminą w momencie reperfuzji okazało się niemal równie skuteczne, jak leczenie rozpoczęte przed okresem niedokrwienia [10]. Fakt ten może mieć istotne implikacje kliniczne. Na podstawie kolejnych badań stwierdzono, że zastosowanie deferoksaminy prowadzi do zmniejszenia częstości arytmii indukowanych reperfuzją (w tym migotania komór) oraz do obniżenia maksymalnego stężenia kinazy kreatynowej, co świadczy o mniejszym uszkodzeniu kardiomiocytów [11]. Mimo tych obserwacji terapia chelatująca nie znalazła rutynowego zastosowania w praktyce klinicznej, a w niektórych przypadkach wydaje się nawet szkodliwa (stanowisko *American Heart Association*).

Od połowy lat 80. ubiegłego stulecia prowadzono wiele badań, których celem była ocena wpływu żelaza na ryzyko CHD u ludzi. W wielu tych opracowaniach sugerowano jego istotną rolę w etiopatogenezie CHD. Szczególnie warte przytoczenia jest fińskie badanie z Kuopio przeprowadzone z udziałem blisko 2000 mężczyzn [3]. W tym randomizowanym badaniu wykazano, że mężczyźni, u których stężenie ferrytyny przekraczało 200  $\mu\text{mol/l}$ , cechowało ponad 2-krotnie wyższe ryzyko zawału serca w porównaniu z mężczyznami, u których stężenie ferrytyny było niższe [3]. Natomiast u mężczyzn, u których dodatkowo było podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL, ryzyko to wzrastało 5-krotnie [3]. Synergistyczne działanie ferrytyny i cholesterolu frakcji LDL w zwiększaniu ryzyka zawału serca może wskazywać, że nadmiar żelaza potęguje to ryzyko, sprzyjając peroksydacji cząsteczek LDL [1, 2].

Wyniki kolejnego badania, przeprowadzonego przez tę samą grupę badaczy z Kuopio, potwierdzają potencjalny udział żelaza w procesie miażdżycowym [12]. W tym opracowaniu jako wskaźnika zawartości żelaza w organizmie użyto stosunku stężenia rozpuszczonego w surowicy receptora dla transferyny (TfR, *transferrin receptor*) do stężenia ferrytyny w surowicy ([TfR]/[ferrytyna]). Stosunek ten uważa się za bardziej dokładny i wiarygodny wskaźnik zawartości żelaza w organizmie niż samo stężenie ferrytyny w surowicy, a w dodatku nie podlega on wpływowi procesów zapalnych. Należy zauważyć, że synteza TfR jest indukowana niskim stężeniem żelaza, więc wyższe wartości tego wskaźnika odzwierciedlają mniejszą zawartość żelaza w organizmie. Wyróżniono trzy podgrupy zależnie od wartości wyrażającej stosunek stężeń TfR i ferrytyny: grupę I — TfR/ferrytyna poniżej 7,4; grupę II — TfR/ferrytyna równy 7,4–18,6 oraz grupę III — TfR/ferrytyna ponad 18,6. Wykazano, że mężczyźni z grup I i II są obciążeni wyższym ryzykiem pierwszego zawału serca, odpowiednio 3- i 2-krotnie, niż mężczyźni z grupy III [12]. Ponadto zaobserwowano, że zawartość żelaza w diecie, w szczególności żelaza hemowego, w badanej populacji wpływa na ryzyko wystąpienia zawału serca, ponieważ stwierdzono, że z każdym miligramem żelaza w diecie ryzyko to wzrasta o 8,4%, niezależnie od kaloryczności posiłków oraz spożycia cholesterolu i nasyconych kwasów tłuszczowych [12].

Z kolei Magnusson i wsp. [13], w grupie 2036 kobiet i mężczyzn, wykazali, że niska TIBC jest, niezależnie od płci, czynnikiem ryzyka zawału serca. Natomiast każdy wzrost TIBC o 1  $\mu\text{mol/l}$  wiązał się z obniżeniem ryzyka o 5,1%.

Także ze względu na kardi toksyczne działanie żelaza w przebiegu hemochromatozy i talasemii [14] należy rozważyć jego podwyższone stężenie jako czynnik ryzyka CHD. Nosiciele (w populacji europejskiej 1–10% osób) mutacji w genie odpowiedzialnym za hemochromatozę (w 85% przypadków mutacja Cys282Tyr w genie *HFE*) nie mają wprawdzie klinicznych objawów hemochromatozy, ale wykazują umiarkowanie, jednak znamienne statystycznie, podwyższone stężenia ferrytyny i żelaza oraz obniżoną TIBC [15]. W badaniach prowadzonych przez Roesta i wsp. [16], obejmujących 12 239 kobiet w okresie pomenopauzalnym, wykazano, że nosicielki wspomnianej mutacji są obciążone 1,5-krotnie wyższym ryzykiem zgonu z powodu zawału serca, 2,4-krotnie wyższym ryzykiem zgonu z powodu chorób naczyniowych mózgu oraz 1,6-krotnie wyższym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z kolei nosicielki tej mutacji z rozpozna-

nym nadciśnieniem tętniczym, palące tytoń, cechowało niemal 19-krotnie wyższe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Tak znacznie spotęgowane ryzyko tłumaczono synergistycznym nakładaniem się efektu palenia tytoniu i nadmiaru żelaza na powstawanie wolnych rodników [16].

Wzrost ryzyka zawału serca u heterozygot opisali też Tuomainen i wsp. [17]. Wykazali oni, że nosiciele mutacji Cys282Tyr w genie *HFE* w populacji fińskich mężczyzn są obciążeni 2-krotnie wyższym ryzykiem zawału serca [17]. Badania Roesta i Toumainena to silny dowód przemawiający za patogenną rolą żelaza w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Jednocześnie na ich podstawie można stwierdzić, że w części przypadków mało poznany czynnik odpowiedzialny za rodzinną skłonność do chorób układu sercowo-naczyniowego jest dziedziczna predyspozycja do nadmiernego gromadzenia żelaza w organizmie.

Przesłanką, która może potwierdzać słuszność hipotezy Sullivana, jest także wykazanie przez Gaenzer i wsp. [18] zaburzonej czynności śródbłonna oraz zwiększonej grubości kompleksu *intima-media* tętnic szyjnych u mężczyzn chorujących na hemochromatozę. Na oba zjawiska bezpośrednio wpływa nie tyle podłoże genetyczne, co związany z hemochromatozą nadmiar żelaza, ponieważ dowiedziono również, że terapia zmniejszająca zawartość żelaza w organizmie normalizuje czynność śródbłonna, a przez to może obniżyć ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych [18].

Kolejnych dowodów dostarczają badania z wykorzystaniem technik biologii molekularnej. Metodą *Western blot* stwierdzono znacząco wyższą ekspresję lekkich łańcuchów ferrytyny w ścianach miażdżycowo zmienionych tętnic wieńcowych [19]. Zwiększone stężenie żelaza zmagazynowanego w lekkich łańcuchach ferrytyny, poprzez wpływ na powstawanie wolnych rodników, a w konsekwencji — przez sprzyjanie peroksydacji lipidów, prowadzi do powstawania zmian miażdżycowych [3, 4, 19]. Dzięki technikom *Northern blot* wykazano, że zarówno u zwierząt doświadczalnych, jak i u ludzi ekspresja mRNA dla ferrytyny jest znacznie większa w miażdżycowo zmienionej aorcie.

W świetle przedstawionych badań hipoteza Sullivana wydaje się słuszna, ponieważ pozwala połączyć wiele obserwacji klinicznych i powszechnie znanych czynników ryzyka w jedną logiczną całość. Opublikowane niedawno wyniki badania *The Iron and Atherosclerosis Study* (FeAST)

[20] potwierdzają potencjalne korzyści z łagodnego obniżenia zawartości żelaza w organizmie w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. Badanie to nie dostarczyło jednak jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy regularny krwiopust jest korzystny pod względem zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Badanie FeAST uświadomiło także konieczność przeprowadzenia nowych badań określających znaczenie utrzymywania pewnego stanu niedoboru żelaza w profilaktyce pierwotnej [20].

## PIŚMIENNICTWO

1. McCord J. Is iron sufficiency a risk factor in ischemic heart disease? *Circulation* 1991; 83: 1112–1114.
2. Halliwell B., Gutteridge J.M. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol.* 1990; 186: 1–85.
3. Salonen J.T., Nyyssönen K., Korpela H. i wsp. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992; 86: 803–811.
4. Sullivan J.L. Stored iron and ischemic heart disease: empirical support for a new paradigm. *Circulation* 1992; 86: 1036–1037.
5. Sullivan J.L. Iron and the sex difference in heart disease risk. *Lancet* 1981; 1: 1293–1294.
6. Gordon T., Kannel W.B., Hjortland M.C., McNamara P.M. Menopause and coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 1978; 89: 157–161.
7. Hulley S., Grady D., Bush T. i wsp. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–613.
8. Tuomainen T.P., Salonen R., Nyyssönen K., Salonen J.T. Cohort study of relation between donating blood and risk of myocardial infarction in 2682 men in eastern Finland. *BMJ* 1997; 314: 793–794.
9. Babbs C.F. Role of iron ions in the genesis of reperfusion injury following successful cardiopulmonary resuscitation: preliminary data and a biochemical hypothesis. *Ann. Emerg. Med.* 1985; 14: 777–783.
10. Williams R.E., Zweier J.L., Flaherty J.T. Treatment with deferoxamine during ischemia improves functional and metabolic recovery and reduces reperfusion-induced oxygen radical generation in rabbit hearts. *Circulation* 1991; 83: 1006–1014.
11. Badyalak S.F., Simons A., Turek J., Babbs C.F. Protection from reperfusion injury in the isolated rat heart by postischemic deferoxamine and oxypurinol administration. *Cardiovasc. Res.* 1987; 21: 500–506.
12. Tuomainen T.P., Punnonen K., Nyyssönen K., Salonen J. Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction in men. *Circulation* 1998; 97: 1461–1466.
13. Magnusson M.K., Sigfusson N., Sigvaldason H. i wsp. Low iron-binding capacity as a risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 102–108.
14. Wolfe L., Olivier N., Sallan D. i wsp. Prevention of cardiac disease by subcutaneous deferoxamine in patients with thalassemia major. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 1600–1603.
15. Bulaj Z.J., Griffen L.M., Jorde L.B., Edwards C.Q., Kuschner J.P. Clinical and biochemical abnormalities in people heterozygous for hemochromatosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1799–1805.
16. Roest M., van der Shouw Y.T., de Valk B. i wsp. Heterozygosity for a hereditary hemochromatosis gene is associated with cardiovascular death in women. *Circulation* 1999; 100: 1268–1273.
17. Tuomainen T.P., Kontula K., Nyyssönen K. i wsp. Increased risk of acute myocardial infarction in carriers of the hemochromatosis gene Cys282Tyr mutation: a prospective cohort study in men in eastern Finland. *Circulation* 1999; 100: 1260–1263.
18. Gaenger H., Marschanq P., Sturm W. i wsp. Association between increased iron stores and impaired endothelial function in patients with hereditary hemochromatosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 2189–2194.
19. You S.A., Archacki S.R., Angheloiu G. i wsp. Proteomic approach to coronary atherosclerosis shows ferritin light chain as a significant marker: evidence consistent with iron hypothesis in atherosclerosis. *Physiol. Genomics* 2003; 13: 25–30.
20. Sullivan J.L., Mascitelli L. Current status of the iron hypothesis of cardiovascular disease. *Recent Prog. Med.* 2007; 98: 373–377.