

Znaczenie homocysteiny w niewydolności serca

Significance of homocysteine in heart failure

Jerzy A. Głuszek^{1,2}, Andrzej Pawlak³

¹Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

²Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Kaliszu

³Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu

STRESZCZENIE

Wiele prac, zarówno doświadczalnych, jak i klinicznych, wskazuje na istotną niekorzystną rolę zwiększonego stężenia homocysteiny w surowicy krwi, które przyspiesza rozwój miażdżycy i związane z tym powikłania sercowo-naczyniowe. Ostatnio zwrócono większą uwagę na związek między hiperhomocysteinemią a niewydolnością serca (HF) również o etiologii innej niż niedokrwienne. W badaniach doświadczalnych wskazuje się, że nadmierne stężenie homocysteiny w surowicy krwi jest nie tylko markerem zaawansowania HF, związek ten odgrywa także istotną rolę w etiopatogenezie tego schorzenia. W badaniach klinicznych również podkreśla się zależność między HF, zarówno skurczową, jak i rozkurczową, a nadmiernym stężeniem homocysteiny. Wysokie stężenie homocysteiny w surowicy krwi okazało się także ważnym czynnikiem rokowniczym u chorych z przewlekłą HF. Suplementacja kwasem foliowym i witaminami z grupy B istotnie obniża stężenie homocysteiny w surowicy krwi, mimo to badania kliniczne nie dały zdecydowanej odpowiedzi, czy jednocześnie zmniejsza się częstość występowania powi-

kłań sercowo-naczyniowych. Coraz liczniejsze badania prawdopodobnie dokładniej wyjaśnią rolę hiperhomocysteinemii w rozwoju HF oraz ustalą, czy i kiedy warto prowadzić terapię u chorych z tym schorzeniem.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (6), 406–413

Słowa kluczowe: niewydolność serca, homocysteina, kwas foliowy, witaminy B

ABSTRACT

Multiple experimental studies and clinical trials indicates a significant, adverse effect of increased level of homocysteine in blood on accelerated atherosclerosis and associated cardiovascular complications. Recently the attention was drawn on the relationship between the hyperhomocysteinemia and the heart failure devoid of ischemic component of etiology. Experimental studies indicates that high level of homocysteine in blood is not only a marker of heart failure but suggested that this compound plays an important role in the etiology of this disease. Clinical studies also suggested a link between heart systolic and diastolic failure and increased plasma

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jerzy A. Głuszek
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel. 61 854 90 90
e-mail: jerzygluszek@o2.p

homocysteine. High concentration of homocysteine in blood was also an important prognostic factor in patients with chronic heart failure. Folic acid and vitamin B significantly lowering homocysteine level in blood, but large clinical trials have not given overwhelming response if this treatment reduces the risk of cardiovascular diseases. A growing number of studies probably more accurately explain the

role of hyperhomocysteinemia in the development of heart failure and determine whether and when to conduct therapy with these drugs in patients with this disease.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (6), 406–413

Key words: heart failure, homocysteine, folic acid, vitamin B

W krajach rozwiniętych niewydolność serca (HF, *heart failure*) jest coraz częstszą przyczyną zgonu. Przyczyny tego zjawiska są złożone — z jednej strony wydłuża się średni wiek życia, a liczne obserwacje epidemiologiczne jednoznacznie wskazują, że częstość występowania HF szybko wzrasta w miarę starzenia się społeczeństw. Z drugiej zaś coraz skuteczniejsza terapia choroby niedokrwiennej serca powoduje dłuższe przeżycie chorych, mimo to wywołane zawałem serca uszkodzenie mięśnia sercowego ostatecznie prowadzi do skurczowej HF. Kolejną przyczyną HF jest nadciśnienie tętnicze. U 15–20% chorych HF jest wywołana kardiomiopatiami, najczęściej idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową. Obecnie stosunkowo rzadszą przyczyną HF są wady serca. Wśród wielu czynników ryzyka rozwoju HF wymienia się także niewydolność nerek, otyłość, cukrzycę oraz przewlekłą obturacyjną chorobę płuc.

Ostatnio coraz częściej pojawiają się publikacje wskazujące na znaczenie hiperhomocysteinemii w etiopatogenezie HF [1–7]. Już w 1984 roku Brattstrom i wsp. [7] wykazali, że podwyższone stężenie homocysteiny istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. W kolejnych pracach potwierdzono, że podwyższone stężenie homocysteiny przyspiesza procesy miażdżycowe i wobec tego zwiększa się częstość występowania choroby niedokrwiennej serca [8, 9]. Peng i wsp. [5] w metaanalizie opublikowanej w 2005 roku, obejmującej 23 623 osoby, wykazali, że wyższe wartości stężenia homocysteiny w surowicy krwi nie tylko zwiększa o 66% śmiertelność sercowo-naczyniową, ale też o 93% śmiertelność całkowitą. Z kolei Rane i wsp. [10] wykazali, że długość telomerów leukocytów jest odwrotnie skorelowana ze stężeniem homocysteiny w surowicy krwi ($p = 0,014$). Zwiększone stężenie homocysteiny w surowicy krwi może być wywołane niedoborem kwasu foliowego lub witaminy B12, a także zmianami genetycznymi [11–13]. W Polsce stężenie homocysteiny oceniano u po-

nad 6000 osób w badaniu WOBASZ [14]. W populacji osób dorosłych często obserwuje się łagodną lub umiarkowaną hiperhomocysteinemię związaną z niedoborem kwasu foliowego lub z występowaniem allelu hipomorficznego genu *MTHFR C677T*, który koduje enzym — reduktazę N5,N10-metylenotetrahydrofolianową (MTHFR). W badaniu tym średnie stężenie tego związku wynosiło 8,81 $\mu\text{mol/l}$ u kobiet i 10,24 $\mu\text{mol/l}$ u mężczyzn. W populacji osób dorosłych często spotyka się łagodną lub umiarkowaną hiperhomocysteinemię związaną z niedoborem kwasu foliowego lub z mutacją punktową C677T genu odpowiedzialnego za enzym MTHFR. W mutacji tej termolabilna odmiana enzymu związana jest z zamianą w sekwencji aminokwasów: alaniny przez walinę. Aktywność tej postaci jest mniejsza, co może prowadzić do zwiększonego stężenia homocysteiny w surowicy krwi. Zwiększona podaż kwasu foliowego, witaminy B6 i B12 znacząco obniża stężenie homocysteiny w surowicy krwi [15–17]. Niezależnie od badań analizujących wpływ hiperhomocysteinemii na rozwój zmian miażdżycowych w literaturze coraz częściej pojawiają się prace przedstawiające związek zwiększonego stężenia homocysteiny z rozwojem i rokowaniem HF.

Na istotną rolę hipercholesterolemii w rozwoju HF jednoznacznie wskazują wyniki badań doświadczalnych przeprowadzonych na szczurach. Joseph i wsp. [18, 19] przez 10 tygodni karmili szczury z dziedzicznie uwarunkowanym rozwojem nadciśnienia tętniczego dietą wzbogaconą o homocysteinę lub dietę z dodatkiem kwasu foliowego. Stężenie homocysteiny w pierwszej grupie wynosiło 47,1 $\mu\text{mol/l}$, w drugiej zaś — 4,3 $\mu\text{mol/l}$. Wysokie stężenie homocysteiny we krwi spowodowało wzrost rozkurczowego ciśnienia w lewej komorze serca, co może wskazywać na niewydolność rozkurczową tego narządu [18]. W badaniu histologicznym zwierząt stwierdzono: zwiększenie kardiomiocytów, pogrubienie przegrody międzykomorowej i tylnej ściany serca oraz zwłóknie-

nia okołonaczyniowe. Bardzo podobne wyniki uzyskali Walker i wsp. [20], którzy po 2 tygodniach codziennego wstrzykiwania homocysteiny szczurom obserwowali zmniejszenie zarówno skurczowej, jak i rozkurczowej funkcji serca. Hermann i wsp. [21] u szczurów karmionych dietą wzbogaconą w homocysteinę wykazali istotnie zwiększone stężenie czynnika natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*), który jest czułym markerem HF. Suematsu i wsp. [22] w doświadczeniach na psach wykazali, że już po 2 tygodniach stosowania diety bogatej w metioninę, która spowodowała wzrost stężenia homocysteiny w surowicy krwi z 4,4 do 24,3 $\mu\text{mol/l}$, istotnie zmienia się metabolizm komórki mięśniowej. Autorzy ci stwierdzili, że zmniejszonej konsumpcji wolnych kwasów tłuszczowych towarzyszył wzrost utylizacji glukozy i kwasu mlekowego przez mięsień sercowy. Produkcja tlenu azotu spowodowana obniżeniem aktywności syntetazy NO również zmalała o 61%. W innych badaniach wskazano, że homocysteina hamuje wzrost komórek śródbłonna, stymuluje syntezę kolagenu przez komórki mięśni naczyń, a także indukuje zwłóknienie serca, prowadząc do niewydolności rozkurczowej. Ponadto podkreślono skuteczność podania kwasu foliowego w odwracaniu tych niekorzystnych zmian spowodowanych przez homocysteinę [15]. Nadmiar homocysteiny prowadzi do infiltracji komórek zapalnych w mięśniu sercowym [19]. Wykazano także, że homocysteina zwiększa stres oksydacyjny, który sprzyja rozwojowi dysfunkcji mięśnia sercowego [23]. Zdaniem Kennedy'ego i wsp. [24] hiperhomocysteinemia w wyniku zaburzenia napływu jonów wapnia i sodu do komórki mięśniowej wywołuje ujemne działanie inotropowe mięśnia sercowego. Interesujące są spostrzeżenia Muthuramu i wsp. [25], którzy w eksperymencie zwierzęcym postanowili sprawdzić, czy obniżenie stężenia homocysteiny w surowicy krwi będzie miało korzystny wpływ na remodeling serca myszy zmienionego zawałem serca. Badacze ci przez adenowirusowy wektor wprowadzali gen selektywnie obniżający stężenie homocysteiny u jednej grupy myszy, drugiej grupie zaś podawano fizjologiczny roztwór soli kuchennej. Po 14 dniach u badanych zwierząt zaciskano lewą przednią zstępującą tętnicę wieńcową, wywołując zawał serca. Wprowadzenie omawianego genu obniżyło stężenie homocysteiny w porównaniu z grupą kontrolną, a także przyspieszyło gojenie zawału serca, o 29% zmniejszyło światło lewej komory serca, zwiększyło gęstość naczyń włosowatych w zdrowych partiach mięśnia sercowego, zmniejszyło produkcję kolagenu i o 21% poprawiło funk-

cję rozkurczową serca. W najnowszych badaniach Liu i wsp. [6] wykazano wzrost stężenia homocysteiny i aktywności czynnika jądrowego κB (NF- κB , *nuclear factor κB*) u szczurów, u których HF wywołano podawaniem metioniny. Wzrost czynnika NF- κB może prowadzić do stanów zapalnych, apoptozy i proliferacji komórek [7]. Według Vasana i wsp. [26] podwyższone stężenie homocysteiny prowadzi do HF w wyniku 4 mechanizmów: pierwszym jest upośledzenie czynności śródbłonna, drugim zwiększona produkcja wolnych rodników, trzecim stymulowanie włóknienia podścieliska i aktywacji metaloproteinaz. Ostatnim mechanizmem według Vasana i wsp. ma być bezpośrednie toksyczne działanie na mięsień sercowy. Homocysteina ma zwiększać apoptozę komórek. Vissoulis i wsp. [27] wskazują na jeszcze jeden mechanizm przyspieszający HF u osób z hiperhomocysteinemią. Według tych autorów podwyższone stężenie homocysteiny zwiększa sztywność naczyń, a ta z kolei może prowadzić do HF [27, 28].

Kliniczna ocena stężenia homocysteiny we krwi chorych z HF była przedmiotem badań licznych autorów. Vizardi i wsp. [16] dokonali przeglądu klinicznych prac anglojęzycznych dostępnych do roku 2009 i wykazali, że większość wyników analizowanych badań przemawiała za istotnym związkiem między hiperhomocysteinemią a częstością występowania HF. Vasani i wsp. [26] wskazali na blisko 2-krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia HF wśród 156 chorych, u których stężenie homocysteiny w surowicy krwi przekraczało 14 $\mu\text{mol/l}$. Podobnie Cesari i wsp. [29] stwierdzili zwiększoną śmiertelność i obniżoną frakcję wyrzutową (EF, *ejection fraction*) lewej komory wśród chorych z podwyższonym stężeniem homocysteiny w surowicy krwi. Badani ci charakteryzowali się niskim stężeniem folianów w surowicy krwi. Schofield i wsp. [30] opisali 89-osobową kohortę chorych z głęboką HF oczekujących na przeszczep tego narządu. U 94% pacjentów z HF z powodu kardiomiopatii i 83% osób z HF wywołaną chorobą niedokrwinną serca stężenie homocysteiny w surowicy krwi było istotnie podwyższone. Gueant-Rodriguez i wsp. [31] obserwowali u 187 chorych z niewydolnością skurczową serca (EF < 40%) podwyższone stężenie homocysteiny i wzrost N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) w surowicy krwi. May i wsp. [32] wykonali badanie koronarograficzne w dużej populacji chorych (2842 osoby), oznaczyli EF lewej komory serca i stężenie homocysteiny w surowicy krwi. Stężenie homocysteiny w krwi chorych z EF po-

niżej 40% wynosiło średnio $15,7 \mu\text{mol/l}$, u chorych z EF powyżej 40% — średnio $14,6 \mu\text{mol/l}$. Cytowani autorzy konkludują, że stężenie homocysteiny powyżej $13,3 \mu\text{mol/l}$ zwiększało ryzyko wystąpienia HF niezależnie od jej etiologii, a iloraz szans wynosił 1,7. Badając odcinkowe zaburzenia skurczu mięśnia sercowego, Nasir i wsp. [33] wykazali, że występują one u osób z podwyższonymi stężeniami homocysteiny nawet przy prawidłowej wartości EF. Autorzy ci wskazują na bezpośredni, negatywny wpływ homocysteiny na mięsień sercowy, tak na jego strukturę i funkcję. W badaniu *Framingham Heart Study* stężenie homocysteiny w surowicy krwi było istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju HF zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [34]. Wśród chorych z niewydolnością nerek Rafeq i wsp. [35] obserwowali dodatnią korelację stężenia homocysteiny w surowicy krwi z cechami rozkurczowej HF w badaniu echokardiograficznym. W 2011 roku Agoston-Coldea i wsp. [36] wykonali badanie echokardiograficzne u 144 chorych z przebyłym zawałem serca i wykazali, że 65 pacjentów z cechami skurczowej HF charakteryzowało się istotnie wyższym ($p < 0,001$) stężeniem homocysteiny w surowicy krwi ($18,9 \mu\text{mol/l}$) niż osoby z prawidłową funkcją lewej komory serca, u których stężenie homocysteiny wynosiło $14,1 \mu\text{mol/l}$. Autorzy ci uważają, że stężenie homocysteiny w surowicy krwi może być wartościowym markerem rozwoju HF. Podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy krwi stwierdzano także u chorych z HF i prawidłową EF w badaniu echokardiograficznym. Okuyan i wsp. [37] oceniali stężenie homocysteiny w surowicy krwi u 68 badanych z klinicznymi objawami HF bez cech odcinkowych zaburzeń kurczliwości ścian lewej komory, bez migotania przedsionków i cech niewydolności nerek. Grupę kontrolną stanowiło 40 zdrowych osób o bardzo zbliżonym wieku i tej samej proporcji kobiet do mężczyzn jak w grupie osób z HF. W tej ostatniej stężenie homocysteiny w surowicy krwi wynosiło $10,5 \pm 3,49 \mu\text{mol/l}$, w grupie chorych z HF stężenie homocysteiny było znamienne statystycznie wyższe ($p < 0,001$) i wynosiło $16,9 \pm 5,27 \mu\text{mol/l}$. W analizie statystycznej przeprowadzonej przez tych autorów wykazano, że stężenie homocysteiny korelowało ze stosunkiem fali E/A w badaniu echokardiograficznym oraz ze stężeniem NT-proBNP w surowicy krwi. Wysokie stężenie homocysteiny w surowicy krwi u chorych z zawałem serca może być czynnikiem ryzyka rozwoju HF. Washio i wsp. [38] obserwowali 96 pacjentów przyjętych do szpitala z powodu ostrego zawału serca. U wszystkich oznaczono stężenie homocysteiny w surowicy krwi. Stę-

żenie BNP było wyższe w grupie chorych z wyższym stężeniem homocysteiny w surowicy krwi. Zastoinowa HF rozwinęła się u 43,7% osób z grupy wysokiego stężenia homocysteiny i jedynie u 12,5% pacjentów z grupy niskiego stężenia homocysteiny w surowicy krwi. W dalszej analizie statystycznej wykazano, że stężenie homocysteiny wyższe niż $10,8 \mu\text{mol/l}$ w surowicy krwi u chorych z ostrym zawałem serca aż 7-krotnie zwiększa szansę rozwoju HF (hazard względny [HR, *hazard ratio*] 7,175; $p < 0,01$).

Kolejna praca Isiklara i wsp. [39] wskazuje na mechanizm niekorzystnego wpływu homocysteiny na rozwój HF. Autorzy ci badali 75 chorych z niedokrwieniem serca i wykazali u nich statystycznie istotną dodatnią korelację między stężeniem homocysteiny a stężeniem asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA, *asymmetric dimethyl-L-arginine*) w surowicy krwi. Jak wiadomo, wysokie stężenie ADMA towarzyszy dysfunkcji śródbłonna. Jednocześnie autorzy ci potwierdzili istnienie dodatniej korelacji między stężeniem homocysteiny a stężeniem NT-proBNP w surowicy krwi badanych pacjentów. Rokowanie chorych z HF w zależności od stężenia homocysteiny w surowicy krwi było przedmiotem badania Tekina i wsp. [40]. Obserwowano w nim 70 osób z HF i EF poniżej 35%. Po 12 miesiącach zmarło 14 pacjentów. Stężenie homocysteiny u tych badanych wynosiło średnio $20,8 \pm 5,8 \mu\text{mol/l}$, natomiast u osób, które przeżyły, stężenie homocysteiny wynosiło $16,9 \pm 5,1 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,029$). Zdaniem cytowanych autorów stężenie homocysteiny w surowicy krwi wyższe niż $17,45 \mu\text{mol/l}$ jest istotnym czynnikiem ryzyka zgonu w ciągu roku chorych z HF ze specyficzną równą 71,4% i czułością 67,9%, niezależnie od innych czynników zakłócających. Pięcioletnie przeżycie pacjentów z HF w zależności od stężenia homocysteiny w surowicy krwi badał zespół Fourniera, a wyniki tej pracy ukazały się w 2015 roku [41]. Zespół ten leczył 134 chorych w wieku $60 \pm 14,8$ lat z HF. Średnie stężenie homocysteiny u chorych wynosiło $18,4 \pm 7,38 \mu\text{mol/l}$, w grupie kontrolnej zaś — $12,8 \pm 3,14 \mu\text{mol/l}$. U nieco poniżej połowy pacjentów etiologia HF była niedokrwieniowa, a u 74 powodem były inne czynniki etiologiczne. Stężenie homocysteiny dodatnio korelowało ze stężeniem BNP. Stężenie homocysteiny powyżej $15 \mu\text{mol/l}$ miało istotnie statystyczne znaczenie dla złego rokowania 5-letniego przeżycia. Stężenie homocysteiny oraz białka C-reaktywnego w surowicy krwi było najsilniejszym niezależnym czynnikiem rokowniczym. Wysokie stężenie homocysteiny może także sprzyjać wystąpieniu groźnych zaburzeń

rytmu serca i być przyczyną nagłego zgonu. Maldonado i wsp. [42] w swojej poglądowej pracy analizują mechanizmy prowadzące do zaburzeń rytmu serca w przebiegu hiperhomocysteinemii.

Wpływ zwiększonej aktywności fizycznej na stężenie homocysteiny w surowicy krwi u chorych z HF był przedmiotem pracy Tsarouhasa i wsp. [43]. Grupa pacjentów z HF II i III stopnia według *New York Heart Association* (NYHA) przez 3 miesiące uczestniczyła w programie 40-minutowego marszu przez 5 dni w tygodniu. Druga grupa badanych z porównywalną HF nie uczestniczyła w tych zajęciach. Ponadto 10 osób zdrowych służyło jako grupa kontrolna. Stężenie homocysteiny w surowicy krwi było wyższe u chorych z HF niż u osób zdrowych. Po zakończeniu badania stężenie homocysteiny zmniejszyło się jedynie w grupie pacjentów poddanych zwiększonej aktywności fizycznej, lecz nadal pozostawało wyższe niż u osób zdrowych. Średni dystans marszu istotnie korelował ze spadkiem stężenia homocysteiny w surowicy krwi ($p < 0,05$).

Niekorzystny wpływ podwyższonego stężenia homocysteiny na rozwój i rokowanie chorych z HF badali także polscy autorzy. W 2007 roku Supiński [44] oceniał stężenie homocysteiny u chorych ze skurczową HF. W grupie kontrolnej stężenie homocysteiny wynosiło $12,94 \mu\text{mol/l}$, natomiast w grupie chorych z HF stężenie to było istotnie statystycznie wyższe — $14,52 \mu\text{mol/l}$. Autor ten obserwował także gorsze rokowanie u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową i wysokim stężeniem homocysteiny w surowicy krwi [44]. Kądziała i wsp. [45] również wykazali zwiększone stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych z HF w porównaniu z osobami zdrowymi ($12,8 \mu\text{mol/l}$ v. $10,0 \mu\text{mol/l}$) [45]. Podobne wyniki uzyskali również Jewsiewicka i wsp. [46], którzy wykazali statystycznie wyższe stężenie homocysteiny u chorych z HF niż w grupie kontrolnej. Dużą grupę chorych z HF oceniali Naruszewicz i wsp. [47]. U 18% pacjentów z HF II stopnia według NYHA cytowani autorzy stwierdzali hiperhomocysteinemię, w HF III stopnia — u 42% i IV stopnia — u 79%. Ponadto autorzy ci wykazali dodatnią korelację między stężeniem homocysteiny w surowicy krwi a stężeniem NT-proBNP. Trzyletnie przeżycie chorych z HF i prawidłowym stężeniem homocysteiny dotyczyło 73% badanych i tylko u 37% chorych z podobną HF, lecz podwyższonym stężeniem homocysteiny. Wpływ palenia tytoniu na metabolizm homocysteiny u pacjentów z miażdżycą tętnic wieńcowych i skurczową niewydolnością lewej komory był przedmiotem badania Ewy Strauss

i wsp. [48]. Markiewicz-Wujec i wsp. [2] wykazali niskie wartości kwasu foliowego w diecie chorych z HF.

Korelacja między stężeniem homocysteiny w surowicy krwi a powikłaniami sercowo-naczyniowymi oraz wyniki badań doświadczalnych silnie wskazywały zasadność obniżenia stężenia homocysteiny w celu zmniejszenia zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego. W tym celu wprowadzono w 1998 roku w Stanach Zjednoczonych oraz w Kanadzie obowiązek dodawania $150 \mu\text{g}$ folianów do każdych 100 kg mąki. Zmniejszenie śmiertelności z powodu udarów mózgu, jakie wówczas zaobserwowano w tych krajach, przypisywano temu właśnie rozwiązaniu [49]. Ponieważ związek między wzbogacaniem mąki w kwas foliowy a zmniejszeniem śmiertelności budził zastrzeżenia wielu autorów, przeprowadzono kolejne duże i liczne badania kliniczne, nie dały one jednak zdecydowanej odpowiedzi, czy zwiększona suplementacja kwasem foliowym i witaminami z grupy B zmniejsza ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. W 2016 roku ukazały się wyniki dużego randomizowanego badania o akronimie NORVIT (*The Norwegian Vitamin Trial*), w którym podawanie w prewencji wtórnej $0,8 \text{ mg}$ kwasu foliowego, $0,4 \text{ mg}$ witaminy B12 i 40 mg witaminy B6 nie tylko nie obniżyło ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, lecz zarysowała się niekorzystna tendencja jego zwiększenia [50]. Podobnie w badaniu VISP (*Vitamin Intervention for Stroke Prevention*) u chorych z niewydolnością nerek i po udarze mózgu suplementacja witamin z grupy B nie zmniejszyła ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast zaznaczył się wyraźny niekorzystny trend w kierunku częstszych zachorowań u pacjentów otrzymujących wyższe dawki witamin B w stosunku do osób leczonych mniejszymi dawkami tych witamin [51]. Duże zastrzeżenia co do stosowania suplementacji kwasem foliowym pojawiły się po publikacji Ebbinga i wsp. [52], którzy obserwowali wzrost zachorowań na raka (głównie płuc) o 38% spowodowany łącznym podawaniem kwasu foliowego i witaminy B12. Kolejne prace nie potwierdziły jednak karcinogennego wpływu tych leków [53]. Inne hipotezy tłumaczące brak korzystnego wpływu podawania kwasu foliowego i witamin z grupy B na ryzyko sercowo-naczyniowe wskazywały możliwość zbyt krótkiej obserwacji chorych lub sugerowały zbyt dużą dawkę kwasu foliowego i witamin z grupy B. Na tę ostatnią możliwość zwróciły uwagę wyniki badań doświadczalnych, których wyniki wskazały, że suplementacja kwasem foliowym $400 \mu\text{g}/\text{dobę}$ poprawia funkcję śródbrzońca i zmniejsza ilość

wolnych rodników w komórkach, natomiast zwiększona suplementacja kwasu foliowego (5 mg/d.) może być szkodliwa dla ustroju. Po większych dawkach kwasu foliowego obserwowano proces nasilonej metylacji i wzrost stężenia ADMA, co zmniejsza biodostępność tlenu azotu, a także metylację fragmentów DNA bogatych w guaninę i cytozynę — zmienia to ekspresję genów i być może aktywuje podziały komórkowe. Rafeq i wsp. [35] obserwowali zwiększenie wielkości lewego przedsionka serca w następstwie zwiększonej podaży witamin z grupy B chorym z niewydolnością nerek i hiperhomocysteinemią. Mimo spadku stężenia homocysteiny w surowicy krwi nie obserwowano poprawy funkcji lewej komory serca, natomiast zwiększenie wielkości lewego przedsionka sugerowało nasilenie rozkurczowej HF. Postanowiono więc ocenić, czy małe dawki kwasu foliowego (400 µg) witamin B6 (1,8 mg) i B12 (3 µg), przyjmowane jako multiwitaminy, zmniejszą liczbę powikłań sercowo-naczyniowych. Badanie to przeprowadzono w Szwecji, obejmowało ponad 30 000 kobiet bez wywiadu dotyczącego chorób serca i ponad 2000 kobiet z dodatnim wywiadem chorób układu sercowo-naczyniowego [54]. Po 10-letniej obserwacji w pierwszej grupie kobiet przyjmujących te witaminy liczba zawałów serca zmniejszyła się o prawie 30% w stosunku do osób ich nieprzyjmujących. W drugiej grupie kobiet z dodatnim wywiadem sercowo-naczyniowym przyjmowanie tych witamin nie miało żadnego wpływu na częstość ponownych zawałów serca [54].

Kolejne metaanalizy obejmujące badania o różnej wartości kwasu foliowego i witamin z grupy B zwykle nie wykazywały korzystnego wpływu takiej suplementacji [35, 51, 52, 55–57]. W ostatnim systematycznym przeglądzie piśmiennictwa dokonany przez Marti-Carvajala i wsp. [56], opublikowanym w 2015 roku, analizowano 12 randomizowanych badań obejmujących 47 429 osób. W pracy tej nie wykazano, aby suplementacja witaminami z grupy B spowodowała zmniejszenie ryzyka zawału serca i udaru mózgu.

Niemniej w metaanalizie Huanga i wsp. [58] zwiększona podaż witamin B miała istotny prewencyjny wpływ na ryzyko udarów mózgu, natomiast nie chroniła przed powikłaniami sercowymi i nie zmniejszała śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej. U osób z niewydolnością nerek stężenie homocysteiny jest zwykle podwyższone. Wielu autorów łączy ten fakt z częstymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi u tych pacjentów. W metaanalizie Qina i wsp. [59], obejmującej badania chorych z niewydolnością nerek,

suplementacja kwasem foliowym i witaminami z grupy B spowodowała zmniejszenie liczby powikłań sercowo-naczyniowych o 10%, natomiast u pacjentów pozostających na diecie zawierającej mąkę z dodatkiem kwasu foliowego redukcja wystąpienia powikłań wynosiła 18%. Podobne wnioski płyną z metaanalizy Huo i wsp. [60]. Autorzy ci wykazali, że suplementacja kwasu foliowego w ilości 0,8 mg zmniejszała ryzyko wystąpienia udaru mózgu o 8% ($p < 0,038$). U osób niestosujących statyn prewencyjny wpływ kwasu foliowego okazał się większy (23%). W metaanalizie Qina i wsp. [59] wykazano, że zwiększona podaż tego związku istotnie zwalnia progresję zmian błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej u chorych z niewydolnością nerek lub z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, natomiast nie ma wpływu na te zmiany u osób zdrowych, zwłaszcza z prawidłową grubością warstwy środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej [61].

Markiewicz-Wujec i wsp. [2] stwierdzili ostatnio, że w badanych grupach dieta chorych z HF zawierała znacznie mniej kwasu foliowego w porównaniu z dietą osób z grupy kontrolnej. Natomiast Van der Wal i wsp. [1] oceniali stężenie kwasu foliowego oraz witaminy B12 w surowicy chorych z przewlekłą HF — obniżone stężenie tych związków obserwowali jedynie u około 5% badanych. Zdaniem Essouma i Noubiap [3] warto podjąć próbę suplementacji kwasem foliowym chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów w celu zmniejszenia powikłań sercowo-naczyniowych częstych u tych osób. Interesujące są wyniki opublikowanej w 2016 roku metaanalizy Paraka i wsp. [62], którzy wykazali, że podawanie witamin B w prewencji udaru mózgu istotnie statystycznie obniża ryzyko tej choroby o 29% tylko u osób nieleczonych kwasem acetylosalicylowym. Dotychczas nie przeprowadzono badania klinicznego dotyczącego wpływu kwasu foliowego na rokowanie u chorych z HF. Na podstawie przytoczonych prac można sugerować, że podawanie małych dawek kwasu foliowego i witamin B może zmniejszyć ryzyko wystąpienia HF pochodzenia innego niż niedokrwienne lub też poprawić rokowanie w tym schorzeniu. Chorzy ci nie są bowiem leczeni statynami ani nie otrzymują kwasu acetylosalicylowego. Należy oczekiwać, że kolejne badania kliniczne wyjaśnią te wątpliwości.

PIŚMIENNICTWO

1. Van der Wal H.H., Comin-Colet J., Klip I.T. i wsp. Vitamin B12 and folate deficiency in chronic heart failure. *Heart* 2015; 10: 302–310.
2. Markiewicz-Wujec M., Kozłowska-Wojciechowska M., Sygnowska E., Waśkiewicz A. Does heart failure determine the nutrition of patients? *Kardiol. Pol.* 2014; 72: 56–63.

3. Essouma M., Noubiap J.J. Therapeutic potential of folic acid supplementation for cardiovascular disease prevention through homocysteine lowering and blockade in rheumatoid arthritis patients. *Biomark. Res.* 2015; 4: 324.
4. Das U.N. Nutritional factors in the prevention and management of coronary artery disease and heart failure. *Nutrition* 2015; 31: 2831–2891.
5. Peng H., Man C., Xu J., Fan Y. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2015; 16: 78–86.
6. Liu B., Ma S., Wang T. i wsp. A novel rat model of heart failure induced by high methionine diet showing evidence of association between hyperhomocysteinemia and activation of NF-kappaB. *Am. J. Trans. Res.* 2016; 8: 117–124.
7. Brattstrom L.E., Hardebo J.E., Hultberg B.L. Moderate homocysteinemia — a possible risk factor for arteriosclerotic cerebrovascular disease. *Stroke* 1984; 15: 1012–1016.
8. Tsai J.C., Perrella M.A., Yoshizumi M. i wsp. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 6369–6373.
9. Nauren A., Munazza B., Shaheen R., Fatima F. Serum homocysteine as risk factor for coronary heart disease. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad* 2012; 24: 59–62.
10. Rane G., Koh W.P., Kanchi M.M. i wsp. Association between leukocyte telomere length and plasma homocysteine in a Singapore Chinese population. *Rejuvenation Res.* 2015; 18: 203–210.
11. Klerk M., Verhoef P., Clarke R. i wsp. MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2023–2031.
12. Tang O., Wu J., Qin F. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and the coronary slow flow phenomenon. *Coron. Artery Dis.* 2014; 25: 653–657.
13. Homocysteine lowering Trialists' Collaboration: lowering blood homocysteine with folic acid based supplement; meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 1998; 316: 894–898.
14. Tykarski A., Posadzy-Małaczyńska A.S., Rywik S. i wsp. Stężenie homocysteiny w surowicy krwi — nowego czynnika ryzyka wieńcowego — u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. 4): S659–S662.
15. Miller A., Mujumadar V., Palmer L., Bower J.D., Tyagi S.C. Reversal of endocardial endothelial dysfunction by folic acid in homocysteinemic hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 157–163.
16. Vizazardi E., Bonadei I., Zanini G. i wsp. Homocysteine and heart failure: an overview. *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.* 2009; 4: 15–21.
17. Marti-Carvajal A.J., Sola I., Lathyris D. Homocysteine-lowering intervention for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 1: CD006612.
18. Joseph J., Washington A., Joseph L. i wsp. Hyperhomocysteinemia leads to adverse cardiac remodeling in hypertensive rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 283: H2567–H2574.
19. Joseph J., Kennedy R.H., Devi S. i wsp. Protective role mast cells in homocysteine-induced cardiac remodeling. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 288: H2541–H2545.
20. Walker E., Black J., Parris C. i wsp. Effect of experimental hyperhomocysteinemia on cardiac structure and function in the rat. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2004; 34: 175–180.
21. Hermann M., Taban-Shoma O., Hubner H. i wsp. Hyperhomocysteinemia and myocardial expression of brain natriuretic peptide in rats. *Clin. Chem.* 2007; 53: 773–780.
22. Suematsu N., Ojaimi C., Kinugawa S. i wsp. Hyperhomocysteinemia alters cardiac substrate metabolism by impairing nitric oxide bioavailability through oxidative stress. *Circulation* 2007; 115: 255–262.
23. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 5–7.
24. Kennedy R.H., Owings R., Shekhawat N., Joseph J. Acute negative inotropic effects of homocysteine are mediated via the endothelium. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287: H812–H817.
25. Muthuramu I., Jacobs F., Singh N., Gordts S.C., De Geest B. Selective homocysteine lowering gene transfer improves infarct healing, attenuates remodeling, and enhances diastolic function after myocardial infarction in mice. *PLoS One* 2013; 13: e6310.
26. Vasan R.S., Beiser A., D'Agostino R.B. i wsp. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. *JAMA* 2003; 289: 1251–1257.
27. Vyssoulis C., Karpanou E., Kyevelou S.-M. i wsp. Association between plasma homocysteine levels, aortic stiffness and wave reflection in patients with arterial hypertension, isolated office hypertension and normotensive controls. *J. Hum. Hypertens.* 2010; 24: 183–189.
28. Bonapace S., Rossi A., Ciccoira M. i wsp. Increased aortic pulse wave velocity as measured by echocardiography is strongly associated with poor prognosis in patients with heart failure. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013; 26: 714–720.
29. Cesari M., Zanchetta M., Burlina A. i wsp. Hyperhomocysteinemia is inversely related with left ventricular ejection fraction and predicts cardiovascular mortality in high-risk coronary artery disease hypertensives. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 115–121.
30. Schofield R.S., Wessel T.R., Salker T.C. i wsp. Hyperhomocysteinemia in patients with heart failure referred for cardiac transplantation: preliminary observations. *Clin. Cardiol.* 2003; 26: 407–410.
31. Gueant-Rodriguez R.M., Juilliere Y., Nippert M. i wsp. Left ventricular systolic dysfunction is an independent predictor of homocysteine in angiographically documented patients with or without coronary artery lesions. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 1209–1216.
32. May H.T., Alharethi R., Anderson J.L. Homocysteine levels are associated with increased risk of congestive heart failure in patients with and without coronary artery disease. *Cardiology* 2007; 107: 178–184.
33. Nasir K., Tsai M., Rosen B.D. Elevated homocysteine is associated with reduced regional left ventricular function—the multiethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2007; 115: 180–187.
34. Sundstrom J., Vasan R.S. Homocysteine and heart failure: a review of investigations from the Framingham Heart Study. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2005; 43: 987–992.
35. Rafeq Z., Roh J.D., Guarino P., Kaufman J., Joseph J. Adverse myocardial effects of B-vitamin therapy in subjects with chronic kidney disease and hyperhomocysteinemia. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013; 23: 836–842.
36. Agoston-Coldea L., Mocan T., Gattfosse M., Lupu S., Dumitrascu D.L. Plasma homocysteine and severity of heart failure in patients with previous myocardial infarction. *Cardiol. J.* 2011; 18: 55–62.
37. Okuyan E., Uslu A., Cakar M.A. i wsp. Homocysteine levels in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiology* 2010; 117: 21–27.
38. Washio T., Nomoto J., Watanabe I. i wsp. Relationship between plasma homocysteine levels and congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. Homocysteine and congestive heart failure. *Int. Heart J.* 2011; 52: 224–228.
39. Isiklar O.O., Barutcuoglu B., Kabaroglu C. Do cardiac risk factors affect the homocysteine and asymmetric dimethylarginine relationship in patients with coronary artery diseases? *Clin. Biochem.* 2012; 45: 1325–1330.
40. Tekin A.S., Sengul C., Kilicaslan B., Ozveren O., Kozdag G. The value of serum homocysteine in predicting one-year survival in patients with severe systolic heart failure. *Turk. Kardiyol. Dem. Ars.* 2012; 40: 699–705.
41. Fournier P., Fourcade J., Roncali J. i wsp. Homocysteine in chronic heart failure. *Clin. Lab.* 2015; 6: 1137–4532.
42. Maldonado C., Soni C.V., Todnem N.B. i wsp. Hyperhomocysteinemia and sudden cardiac death: potential arrhythmogenic mechanisms. *Cur. Vasc. Pharmacol.* 2010; 8: 64–74.

43. Tsarouhas K., Karatzaferi C., Tsitsimpikou C. i wsp. Effects of walking on heart rate recovery, endothelium modulators and quality of life in patients with heart failure. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011; 184: 594–600.
44. Supiński W. Wpływ stężenia homocysteiny w surowicy krwi na częstość występowania i przebieg skurczowej niewydolności serca. Rozprawa doktorska. UM im. Karola Marcinkowskiego, Poznań 2007.
45. Kądziała J., Janas J., Dzielińska Z. i wsp. Ryzyko choroby niedokrwiennej serca a stężenie homocysteiny w osoczu i mutacja C677 genu reduktazy kwasu metyleno-tetrahydrofoliowego. *Kardiol. Pol.* 2003; 59: 22–26.
46. Jewsiewicka A., Korzeniowska K., Jabłecka A. Ocena stężenia homocysteiny u chorych z niewydolnością serca. *Farm. Wspól.* 2011; 4: 48–58.
47. Naruszewicz M., Jankowska E.A., Zymlinski R. i wsp. Hyperhomocysteinemia in patients with symptomatic heart failure: prevalence and prognostic importance — pilot study. *Atherosclerosis* 2007; 194: 408–414.
48. Strauss E., Supiński W., Gluszek J., Pawlak A. U chorych z miażdżycą tętnic wieńcowych i niewydolnością skurczową lewej komory szkodliwość palenia wiąże się z zaburzeniami metabolizmu homocysteiny. *Przeegl. Lek.* 2006; 63: 951–956.
49. Yang Q., Erickson J.D., Berry R.J. i wsp. Improvement in stroke mortality in Canada and United States 1990–2002. *Circulation* 2006; 113: 1335–1343.
50. Bona K.H., Njolstad I., Ueland P.M. Norvit Trial Investigation Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1578–1588.
51. Lee M., Markovic D., Ovbiagele B. Impact and interaction of low estimated GFR and B vitamin therapy on prognosis among ischemic stroke patients: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62: 52–57.
52. Ebbing M., Bona K.H., Nygard O. i wsp. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA* 2009; 302: 2119–2126.
53. Martí-Carvajal A.J., Solà I., Lathyris D. i wsp. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 1: CD006612.
54. Rautiainen S., Skesson A., Levitan E.B. i wsp. Multivitamin use and the risk of myocardial infarction: a population-based cohort of Swedish women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92: 1251–1256.
55. Bostom A.G., Carpenter M.A., Kusek J.W. i wsp. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: preliminary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *Circulation* 2011; 123: 1763–1770.
56. Martí-Carvajal A.J., Solà I., Lathyris D., Salanti G. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 1: CD006612.
57. Pan Y., Guo L.L., Cai L.L. i wsp. Homocysteine-lowering therapy does not lead to reduction in cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Br. J. Nutr.* 2012; 108: 400–407.
58. Huang Y., Chen Y., Yang B. i wsp. Meta-analysis of B vitamin supplementation on plasma homocysteine, cardiovascular and all-cause mortality. *Clin. Nutr.* 2012; 31: 448–454.
59. Qin X., Huo Y., Xie D. i wsp. Homocysteine-lowering therapy with folic acid is effective in cardiovascular disease prevention in patients with kidney disease: a meta-analysis randomized controlled trials. *Clin. Nutr.* 2012; 32: 722–727.
60. Huo Y., Qin X., Wang J. i wsp. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2012; 66: 544–551.
61. Qin X., Xu M., Zhang Y. i wsp. Effect of folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 222: 307–313.
62. Park J.H., Saposnik G., Obiagele B., Markovic D., Towfighi A. Effect of B-vitamin on stroke risk among individuals with vascular disease who are not on antiplatelets: a meta-analysis. *Int. J. Stroke* 2016; 12: 206–211.