



PODWYŻSZONE STĘŻENIE HOMOCYSTEINY WE KRWI JAKO WSKAŹNIK ZAGROŻENIA ZDROWIA

Sylwia Kraczkowska*, Zofia Suchocka, Jan Pachecka

Katedra i Zakład Biochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny Akademii Medycznej w Warszawie
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

*autorka korespondująca, tel. (22)5720 737, e-mail: skraczkowska@wp.pl

Otrzymany 8.12.2005; zaakceptowany 16.12.2005; zamieszczony 28.12.2005

STRESZCZENIE

Podwyższony poziom homocysteiny w osoczu krwi (hiperhomocysteinemię) uznano za niezależny czynnik ryzyka rozwoju: chorób sercowo-naczyniowych (zakrzepicy żyłnej, niedokrwienia mięśnia sercowego oraz udaru mózgu), chorób neurodegeneracyjnych (m.in. choroby Alzheimera oraz Parkinsona), wad rozwojowych płodu spowodowanych uszkodzeniem cewy nerwowej, zagrożenia poronieniem oraz nowotworów (szczególnie raka jelita grubego). Szacuje się, że co dziesiąty mieszkaniec Europy ma zbyt wysokie stężenie homocysteiny w osoczu krwi, co wiąże się przede wszystkim ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób układu krążenia, takich jak zawał mięśnia sercowego czy udar niedokrwienno-mózgowy. U kobiet ciężarnych hiperhomocysteinemia dodatkowo stanowi czynnik ryzyka powstawania nadciśnienia oraz wad cewy nerwowej u płodu. Podwyższony poziom homocysteiny występuje u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, niedoczynnością tarczycy, różnymi typami nowotworów, niedokrwistością złośliwą, schorzeniami wątroby, ale również u osób wykazujących niedobory żywieniowe, szczególnie kwasu foliowego. Ocenia się, że obniżenie stężenia homocysteiny w osoczu krwi o 25%, może spowodować spadek ryzyka choroby niedokrwiennej serca o 11%, udaru mózgu o 19% oraz znacznie obniżyć częstość występowania wad rozwojowych płodu. Do chwili obecnej nie ma jednoznacznych ustaleń co do metody leczenia hiperhomocysteinemii. Uważa się, że kluczem do obniżenia stężenia homocysteiny w osoczu krwi będzie suplementacja witaminami B₆, B₁₂ oraz kwasem foliowym. Specjaliści od żywienia prowadzą obecnie kampanię na rzecz wprowadzenia w Polsce suplementacji mąki kwasem foliowym. Celem niniejszego artykułu jest ukazanie roli hiperhomocysteinemii w etiologii wielu groźnych chorób cywilizacyjnych.

SŁOWA KLUCZOWE: homocysteina, hiperhomocysteinemia, kwas foliowy, choroby sercowo-naczyniowe.

ABSTRACT

ELEVATED BLOOD LEVEL OF HOMOCYSTEINE AS INDICATOR OF HEALTH HAZARD

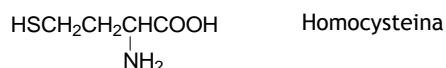
Elevated plasma level of homocysteine (hyperhomocysteinemia) is considered as an independent risk factor for cardiovascular diseases (vascular thrombosis, myocardial infarctions, strokes), neurodegenerative diseases (Alzheimer and Parkinson disease), neural tube defects, danger of spontaneous abortion and carcinomas (especially colon carcinoma). It has been observed that one in ten inhabitants of Europe shows increased plasma homocysteine concentration which is connected with higher risk of cardiovascular diseases development, as myocardial infarction or ischaemic strokes. Pregnant women with hyperhomocysteinemia are exposed to hypertension and neural tube defects of fetus. Elevated plasma levels of homocysteine were found in patients with chronic renal failure, hypothyroidism, several types of carcinomas, pernicious anemia, liver disfunctions and in patients with hypovitaminosis, especially folic acid deficiencies. It has been established that 25% reduction of plasma homocysteine concentration can decrease the risk of myocardial infarction of about 11%, stroke of about 19% and can essentially lower the frequency fetal defects. Authorities still quarrel over the best method of treatment, however it is suggested that vitamins B₁₂, B₆ as well as the supplementation with folic acid are generally effective in reducing homocysteine level. Recently, dieticians campaign for flours' supplementation with folic acid. This article aims at stressing the role of hyperhomocysteinemia in etiology of several dangerous civilization diseases.

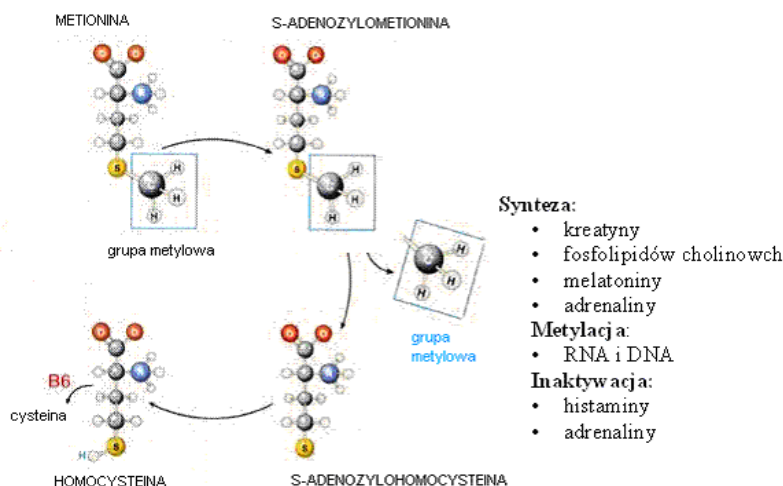
KEYWORDS: homocysteine, hyperhomocysteinemia, folic acid, cardiovascular diseases.

1. Wstęp

Podwyższony poziom homocysteiny w osoczu krwi uznaje się za czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [1], chorób neurodegeneracyjnych [2], zagrożenia poronieniem [3] oraz niektórych nowotworów, zwłaszcza rak jelita grubego [4].

Homocysteina jest aminokwasem siarkowym powstającym w organizmie człowieka w toku fizjologicznych przemian aminokwasu - metioniny (Ryc.1).



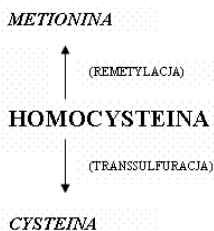


Ryc. 1. Powstawanie homocysteiny z metioniny [5].

Jest ona produktem ubocznym reakcji metylacji. Homocysteina powstaje w komórce z S-adenozylometioniny (SAM) zwanej "aktywną metioniną" lub "aktywnym metylem". SAM uczestniczy w metabolizmie licznych związków niezbędnych do funkcjonowania organizmu. Akceptorami przenoszonej przez nią grupy metylowej mogą być m.in. aminokwasy (glicyna, dimetyloglicyna), aminy biogenne (noradrenalina, histamina), leki (zawierające ugrupowania $-NH_2$, $-OH$ lub $-SH$), a także DNA i RNA [6]. Powstała w trakcie tego procesu homocysteina jest transportowana na zewnątrz komórki i można ją oznaczyć w osoczu krwi.

2. Metabolizm homocysteiny

Uwolniona w komórce homocysteina może ulegać przekształceniu do metioniny lub cysteiny (Ryc.2).



Ryc. 2. Główne kierunki przemian homocysteiny.

Homocysteina powstaje we wszystkich rodzajach komórek występujących w organizmie człowieka, jest natomiast detoksykowana głównie w wątrobie i w nerkach, na drodze remetylacji lub transsulfuracji (Ryc. 3). W komórkach naczyń krwionośnych i skóry homocysteina ulega przemianie tylko na drodze remetylacji (brak jest w nich ekspresji enzymów szlaku transsulfuracji) [1]. Dla obydwu typów tych komórek kluczową rolę odgrywa kwas foliowy, którego dostępność jest warunkiem usuwania homocysteiny.

Remetylacja do metioniny

Jest to proces odwracalny, wymagający obecności kwasu foliowego oraz witaminy B_{12} [2]. W reakcji remetylacji foliany pełnią rolę dawców grup metylowych, natomiast witamina B_{12} pośredniczy w tej reakcji (Ryc.3). Należy podkreślić, że ta droga przemian homocysteiny jest jedyną możliwą w komórkach śródbłonka tętnic, co tłumaczy

niezbędność kwasu foliowego dla prawidłowego funkcjonowania naczyń krwionośnych. Metionina ulega demetylacji do homocysteiny, która może być następnie katabolizowana do cystationiny oraz cysteiny na drodze transsulfuracji. Transsulfuracja jest drogą zależną od syntazy β -cystationinowej (CBS) i witaminy B_6 . Ściana tętnicy ludzkiej nie wykazuje ekspresji CBS - brak w niej więc szlaku transsulfuracji. Cykl remetylacji homocysteina \rightarrow metionina wymaga dostarczania folianu jako donora grupy metylowej oraz obecności syntazy metioninowej i jej kofaktora witaminy B_{12} . Folian w ścianie tętnicy jest nie tylko donorem grupy metylowej, lecz także donorem wodoru i elektronów w reakcji redukcji dihydrobiopteryny (BH2) do tetrahydrobiopteryny (BH4). W warunkach, w których niezbędna jest ta redukcja, kwas tetrahydrofoliowy jest "odciągany" od reakcji remetylacji i wykorzystywany do przekształcania BH2 w BH4. Reakcja wykorzystywania wodoru i elektronów z THF do redukcji BH2 lub BH3 nazywana bywa czótenkiem folianowym. Powstały w jej wyniku BH4 jest kofaktorem śródbłonkowej syntazy tlenku azotu (eNOS), wytwarzającej rozszerzający naczynia tętnicze tlenek azotu. BH4 pełni także rolę miejscowego przeciwutleniacza w ścianie tętnicy. W warunkach niedoboru kwasu foliowego fenomen czótenka folianowego jest przyczyną gromadzenia się homocysteiny w komórkach ściany tętnicy. Zbyt mała ilość kofaktora (THF), sprawia, że nie wystarcza go dla obu reakcji (metylacji homocysteiny przy udziale syntazy metioninowej i redukcji BH2 do BH4), co staje przyczyną wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia homocysteiny i wystąpienia jej toksyczności.

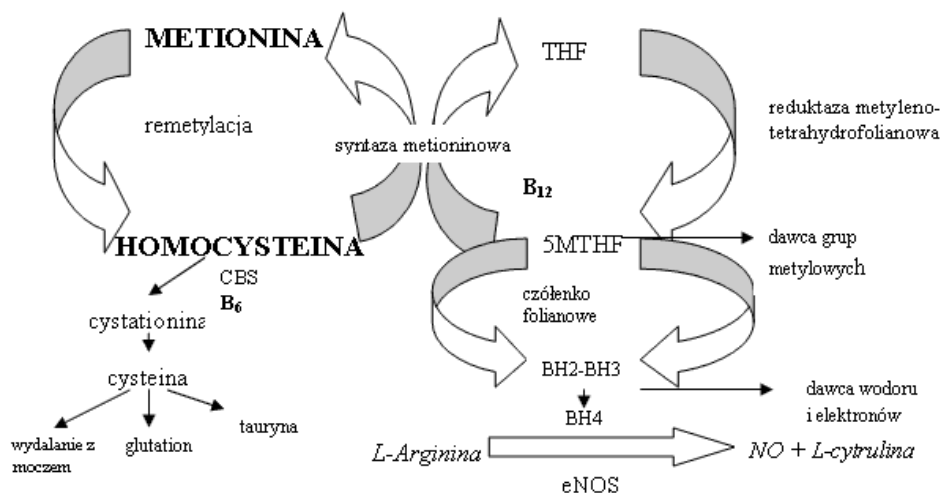
Transsulfuracja do cysteiny

Jest to proces nieodwracalny, w którym najistotniejszą rolę odgrywa dostępność witaminy B_6 będącej niezbędnym kofaktorem reakcji enzymatycznych tego szlaku (Ryc. 3). W szlaku tym homocysteina łączy się z seryną przy udziale CBS tworząc cystationinę, która następnie przy udziale liazy cystationinowej rozpada się z uwolnieniem homoseryny i cysteiny.

3. Hiperhomocysteinemia

3.1. Normy i grupy zagrożone

Prawidłowe stężenie homocysteiny w osoczu krwi mieści się w zakresie 5 -14 $\mu\text{mol/l}$. Łagodną hiperhomocy-



Ryc. 3. Metabolizm homocysteiny w ścianie tętnicy. B₆ - pirydoksyna - witamina B₆; B₁₂ - cyjanokobalamina - witamina B₁₂; BH₂- dihydrobiopteryna; BH₃-trihydrobiopteryna; BH₄ - tetrahydrobiopteryna; CBS - syntaza β-cystationinowa; eNOS - śródbłonkowa syntaza tlenku azotu; 5MTHF - 5-metylotetrahydrofolian; THF - tetrahydrofolian.

Tabela 1. Grupy potencjalnie zagrożone hiperhomocysteinemią [21].

Grupy ze zdiagnozowaną chorobą sercowo-naczyniową	Grupy podwyższonego ryzyka chorób naczyniowych	Grupy podwyższonego ryzyka ze względu na niedobór witamin z grupy B
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba wieńcowa ▪ Zawał mięśnia sercowego ▪ Zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych ▪ Zarostowa choroba tętnic ▪ Miażdżycza tętnic mózgowych ▪ Udar mózgu ▪ Zakrzepica żylna ▪ Zatorowość płucna 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroby sercowo-naczyniowe w wywiadzie rodzinnym ▪ Nadciśnienie tętnicze ▪ Palenie tytoniu ▪ Choroba przewodu pokarmowego z hiperlipidemią ▪ Cukrzyca ▪ Zespół metaboliczny X 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Osoby starsze ▪ Wegetarianie ▪ Stany zapalne przewodu pokarmowego ▪ Stan przedzrzucawkowy ▪ Choroby nerek ▪ Nadużywanie alkoholu ▪ Niezrównoważona dieta ▪ Zazywanie niektórych leków

steinemię rozpoznaje się, gdy jej stężenie zawiera się w przedziale 15-30 μmoli/l, średnio nasiloną przy wartości >30-100 μmoli/l, zaś ciężką przy poziomie >100 μmoli/l osocza. Wartości rzędu 500 μmol/l występują u pacjentów z genetycznie uwarunkowaną chorobą zwaną homocystynurią [9]. Polskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą opublikowało listę docelowych populacji dla wykonania testów przesiewowych oceny stężenia homocysteiny w osoczu krwi (Tabela 1).

3.2. Przyczyny

U podstaw hiperhomocysteinemii może leżeć niedobór kwasu foliowego oraz witamin: B₆ i B₁₂. Wymienione witaminy są niezbędne do usuwania homocysteiny przez jej przekształcanie do metioniny lub cysteiny. Przyczyną hiperhomocysteinemii może być również polimorfizm genetyczny enzymów związanych z przekształcaniami homocysteiny. Znane są wrodzone zaburzenia metabolizmu homocysteiny związane z polimorfizmem genów kodujących reduktazę metylenotetrahydrofolianową (EC 1.5.1.20), syntazę metioninową (EC 2.1.1.13) oraz β-syntazę cystationinową (EC 4.2.1.22). Najczęstszym defektem genetycznym jest jednak mutacja punktowa polegająca na zamianie cytozyny (C) na tyminę (T) w pozycji 677 (C677→T) genu kodującego reduktazę metylenotetrahydrofolianową. W

wyniku tej zamiany nukleotydów powstaje termowrażliwy enzym o obniżonej aktywności całkowitej [7]. Skutkiem tej zmiany jest zmniejszenie wydajności tworzenia metylenotetrahydrofolianu, który jest źródłem grupy metylowej do metylacji homocysteiny. Stan ten sprzyja powstawaniu hiperhomocysteinemii. Częstość występowania polimorfizmu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej zależy od rasy i jest różna w różnych grupach etnicznych. W rasie kaukaskiej, do której zaliczana jest także ludność Polski, oraz w populacji azjatyckiej stwierdza się 10-13% homozygot T/T i 50% heterozygot C/T. W populacji afroamerykańskiej przypadki tego typu polimorfizmu są opisywane bardzo rzadko [8].

3.3. Wywoływane schorzenia

3.3.1. Udział w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych

Modyfikowanie struktury i funkcji biologicznych kluczowych białek

Homocysteina ze względu na obecność wysoce reaktywnej grupy tiolowej bardzo łatwo modyfikuje białka osocza krwi m.in. albuminę oraz hemoglobinę [10]. Skutkiem tego procesu jest zmiana struktury i tym samym upośledzenie funkcji tych ważnych biologicznie białek.

Homocysteina może modyfikować białka na dwa sposoby. W reakcji z grupami tiolowymi białek tworzy wiązania

disiarczkowe - proces ten nazwano S-homocysteinylacją, natomiast w reakcji z grupami aminowymi powoduje N-homocysteinylację. N-homocysteinylacja ma charakter naprawczy i zachodzi tylko przy wysokich stężeniach homocysteiny w komórce (tworzy ona wówczas formę cykliczną - tiolakton homocysteiny). Związek ten po wytransportowaniu z komórki reaguje z grupą ε-aminową lizyny białek osocza krwi (Ryc.4). N-homocysteinylacja apolipoproteiny B-100 (białka strukturalnego potencjalnie miażdżycorodnej frakcji lipoprotein o małej gęstości tzw. LDL, ang. *low density lipoproteins*) prowadzi do wzrostu ilości wolnych i zarazem bardzo reaktywnych grup -SH. Proces ten sprzyja agregacji cząsteczek apolipoproteiny B-100. Zagregowane w wyniku N-homocysteinylacji LDL działają silnie miażdżycorodnie [11]. Z kolei skutkiem S-homocysteinylacji jest utrata lub znaczne upośledzenie funkcji albuminy, hemoglobiny oraz γ-globulin.

W trakcie procesu N-homocysteinylacji powstają również reaktywne formy tlenu, które dodatkowo mogą uszkadzać białka. Uszkodzenia tego typu dotyczą w szczególności komórek śródbłonka, które cechuje brak możliwości detoksykacji homocysteiny w sposób inny niż na drodze remetylacji, zależnej od kwasu foliowego i witaminy B₁₂. Fakty te są szczególnie istotne dla pacjentów z zespołem metabolicznym (wykazujących podwyższony poziom glukozy we krwi, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię, hiperinsulinemię), stanem przedcukrzycowym oraz cukrzycą typu 2, u których hiperhomocysteinemia znacznie zwiększa śmiertelność z powodu schorzeń sercowo-naczyniowych [12].

Pobudzenie namnażania komórek mięśni gładkich w ścianie tętnicy

Podwyższone stężenie homocysteiny w obecności adenyliny prowadzi do powstania S-adenozylhomocysteiny. Związek ten hamuje fizjologiczne procesy metylacji i prowadzi do spadku liczby podziałów komórek śródbłonka [13]. Zjawisko to jest wysoce niekorzystne ze względu na ochronną rolę komórek śródbłonka, które zabezpieczają naczynia tętnicze przed rozwojem miażdżycy. Funkcja śródbłonka tętnic w zapobieganiu migracji fagocytów i płytek krwi oraz wytwarzaniu tlenu azotu, działającego

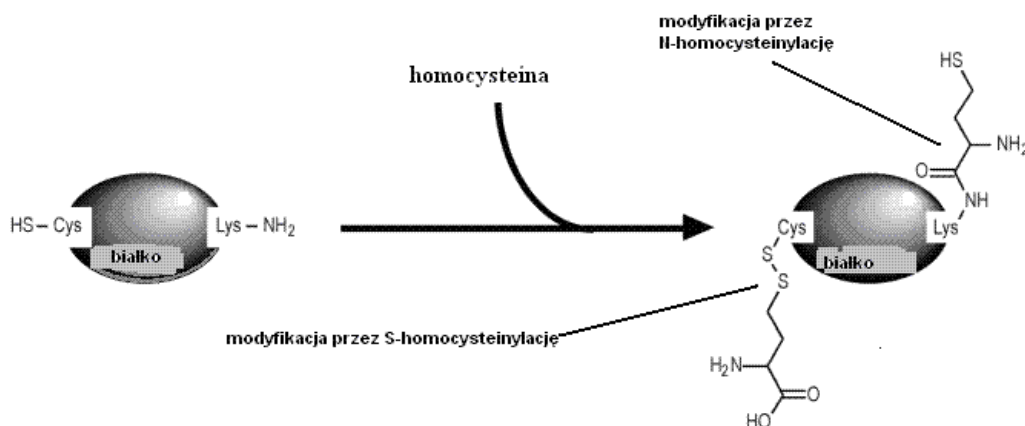
rozszerzająco na naczynia krwionośne, jest wówczas upośledzona. Odwrotny proces ma miejsce w przypadku komórek mięśni gładkich, które namnażają się nadmiernie w obecności homocysteiny [14]. Nadmierny rozplętk komórek mięśni gładkich w ścianie tętnic zwiększa opór obwodowy, sprzyja rozwojowi nadciśnienia tętniczego oraz nasileniu miażdżycy. Postępujące zgrubienie np. ściany tętnic szyjnych jest przyczyną niedokrwienia i udaru mózgu.

Obniżenie zawartości tlenu azotu

Powstawanie tlenu azotu (NO) jest uwarunkowane trzema czynnikami: dostępnością substratu (argininy), aktywnością syntazy tlenu azotu oraz obecnością tetrahydrobiopteryny, która jest kofaktorem tej reakcji (Ryc. 3). Homocysteina wpływa na ten proces poprzez zużywanie tetrahydrofolianu (H4F) we własnym metabolizmie, blokując syntezę NO. Do obniżenia poziomu tetrahydrobiopteryny przyczyniają się ponadto powstające z homocysteiny reaktywne formy tlenu. Sama homocysteina także zużywa tlenek azotu, tworząc S-nitrozohomocysteinę. Zatem działanie NO, które polega na rozszerzaniu naczyń, w warunkach hiperhomocysteinemii zostaje poważnie upośledzone, co sprzyja rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego. Wykazano, że wzrost stężenia homocysteiny w surowicy krwi o 5 μmoli/l powoduje wzrost ciśnienia tętniczego o 3,5/1,3 mm Hg (odpowiednio: ciśnienie skurczowe/rozkurczowe). Przyjmuje się, że wzrost ciśnienia tętniczego krwi o 2 mm Hg niesie ze sobą wzrost ryzyka choroby niedokrwiennej serca o 10%, a udaru mózgu o 7% [15].

Rozwój zakrzepicy

Homocysteina należy do czynników prozakrzepowych, ponieważ wywołuje zmiany w ścianach naczyń tętniczych i generuje zaburzenia przepływu krwi. Jej podwyższone stężenie w osoczu krwi sprzyja rozwojowi zarówno zakrzepicy naczyń tętniczych jak i żylnych. Dodatkowo wzrost ekspresji czynnika tkankowego (ang. tissue factor, TF) i czynnika V, obniżona ekspresja trombomoduliny i tkankowego aktywatora plazminogenu oraz zmniejszona aktywacja białka C znacznie podwyższają ryzyko rozwoju zakrzepicy żyłnej [16].



Ryc. 4. Modyfikacja białek przez homocysteinę.

3.3.2. Zaburzenia rozwojowe płodu i powikłania ciąży

Homocysteina niekorzystnie wpływa na reprodukcję. Jej wysokie stężenie w płynie pęcherzykowym jajnika może zaburzać interakcję pomiędzy plemnikiem a komórką jajową, zmniejszając tym samym szanse zapłodnienia. Dodatkowo hiperhomocysteinemia powoduje upośledzenie implantacji zapłodnionej jaja oraz niekorzystnie wpływa na procesy embriogenezy. Skutkami tych procesów mogą być poronienie, zahamowanie rozwoju płodu, a nawet jego obumarcie. Hiperhomocysteinemia w okresie ciąży jest czynnikiem ryzyka poronień nawykowych [3], wewnątrzmacicznej śmierci płodu oraz wad cewy nerwowej (otwarte wady cewy nerwowej związane są z obniżeniem aktywności syntazy metioniny, uczestniczącej w syntezie białek budujących ostonki mielinowe). Udowodniono, że w stanach niedoboru kwasu foliowego, homocysteina gromadzi się w komórkach rozwijającego się zarodka i powoduje szereg uszkodzeń. Istnieje wiele hipotez na temat jej embriotoksyczności, np. sugeruje się że homocysteina jest antagonistą mózgowego receptora N-metylo-D-asparaginianowego (NMDA), który odpowiada za regulację migracji komórek nerwowych, adhezję tych komórek i ich apoptozę [17]. Hiperhomocysteinemia u kobiet ciężarnych stwarza także ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz nadciśnienia ciążowego.

3.3.3. Rozwój chorób neurodegeneracyjnych

Hiperhomocysteinemia jest czynnikiem ryzyka rozwoju parkinsonizmu i choroby Alzheimera. W przebiegu starzenia wzrasta stężenie tiolaktonu homocysteiny w osoczu krwi, co skutkuje wzrostem ilości reaktywnych form tlenu. Następuje wówczas przyspieszenie starzenia wskutek reakcji tiolaktonu z białkami oraz fosfolipidami w błonach komórkowych. Dodatkowo niekorzystnie działa obniżony poziom tetrahydrobiopteryny, który jest przyczyną zaburzenia syntezy ważnych neuroprzekazników takich jak: dopamina, noradrenalina i/lub serotonina. Ma to szczególne znaczenie dla pacjentów z parkinsonizmem oraz z depresją. Nie bez znaczenia w procesie neurodegeneracji są zmiany miażdżycowe naczyń mózgowych, pogłębiające się pod wpływem hiperhomocysteinemii [18].

3.3.4. Udział w etiologii nowotworów

Wyniki badań epidemiologicznych oraz doświadczalnych wskazują na udział hiperhomocysteinemii w etiologii licznych nowotworów, szczególnie raka jelita grubego [4]. Hiperhomocysteinemia jest także czynnikiem ryzyka powstawania nowotworów indukowanych przez estrogeny. W komórce następuje gromadzenie S-adenozyl-L-homocysteiny, silnego inhibitora niekompetycyjnego metylacji przy udziale katecholo-O-metylotransferazy, który hamuje metylację endogenych oraz egzogennych katecholi. Inhibicja metylacji 2-hydroksyestradiolu jest przyczyną obniżenia poziomu 2-metoksyestradiolu, który jest działającym przeciwnowotworowo metabolitem 17-beta-estradiolu [19].

3.4. Zapobieganie hiperhomocysteinemii

Stężenie homocysteiny w osoczu zależy od płci, wieku, sprawności organów detoksykujących (wątroba, nerki), palenia tytoniu, aktywności fizycznej oraz diety. Odpo-

wiednią dietą, ograniczeniem palenia tytoniu i dbałością o optymalny poziom aktywności fizycznej można modyfikować poziom tego aminokwasu w osoczu krwi. Wpływ spożywanych pokarmów ma istotne znaczenie w odniesieniu do ilości dostarczanych folianów. Zbyt niska podaż folianów przyczynia się do ograniczenia remetylacji homocysteiny do metioniny, co skutkuje hiperhomocysteinemią. Wiele badań dowodzi, że dostarczenie właściwej ilości tej witaminy prowadzi do obniżenia poziomu homocysteiny nawet o 25%, podczas gdy rola innych kofaktorów, np. witaminy B₁₂, wydaje się być zdecydowanie mniejsza (jej właściwy poziom zapewnia obniżenie poziomu homocysteiny o 7%).

Kobietom u których stwierdzono stężenie homocysteiny powyżej 16 μmoli/l zaleca się przyjmowanie przez co najmniej trzy miesiące w okresie przedkoncepcyjnym witaminy B₆ oraz 15 mg kwasu foliowego na dobę, a także stosowanie diety bogatej w soki i warzywa [20]. U osób z chorobami sercowo-naczyniowymi stosuje się na ogół 1-5 mg kwasu foliowego, 100-600 μg witaminy B₁₂ oraz 6-25 mg witaminy B₆ [21].

Organizm człowieka nie wytwarza kwasu foliowego, chociaż jest on związkiem niezbędnym nie tylko do remetylacji homocysteiny do metioniny i wytwarzania tlenu azotu w śródbłonku tętnic, lecz także do syntezy kwasów nukleinowych i koenzymów.

Foliany występują w produktach żywnościowych, zarówno pochodzenia zwierzęcego jak i roślinnego. Rozróżnia się foliany monoglutaminowe, których głównym przedstawicielem jest kwas foliowy (pteroilo-1-glutaminowy, PGA), oraz poliglutaminianowe, posiadające w swym pierścieniu pirazynowym od 2 do 7 reszt kwasu glutaminowego. Foliany poliglutaminianowe przy udziale enzymów jelitowych ulegają w jelicie cienkim dekonjugacji do związków monoglutaminowych i w tej formie są dostarczane do tkanek, gdzie są wykorzystywane lub magazynowane. W wątrobie ponownie ulegają przekształceniu do form poliglutaminianowych i w takiej postaci są tam magazynowane. Największą przyswajalność wykazuje monoglutaminowy kwas foliowy, lecz wiele czynników może zaburzać jego wchłanianie, m.in. palenie papierosów i picie alkoholu. Przyswajalność kwasu foliowego obniżają także leki, m.in. działająca przeciwcukrzycowo metformina, lek przeciwpadaczkowy fenytoina, doustne hormonalne leki antykoncepcyjne, sulfonamidy i cytostatyki. Zmniejszone wchłanianie kwasu foliowego stwierdza się również w chorobach przewodu pokarmowego. Bardzo istotna jest także duża termowrażliwość kwasu foliowego, którą należy uwzględnić podczas przygotowywania posiłków i przechowywania produktów do ich sporządzenia. Dbałość o zachowanie kwasu foliowego w spożywanych pokarmach pozwoli zmniejszyć zagrożenie hiperhomocysteinemią. Zapotrzebowanie na kwas foliowy wynosi 400 μg/dobę.

Do bogatych w foliany źródeł pokarmowych można zaliczyć drożdże piekarskie i zielone warzywa, takie jak: szpinak, pietruszka, szparagi, brukselka, brokuty, groszek i kalafior. Podaż witaminy B₁₂ może zapewnić konsumpcja podrobów, ryb i jaj, natomiast witaminę B₆ może dostarczyć mięso, ryby, rośliny strączkowe i pełne ziarna zbóż [20].

Źródła pokarmowe witamin niezbędnych do prawidłowego metabolizmu homocysteiny, są zdecydowanie bar-

dziej pożądanę od preparatów farmaceutycznych czy suplementacyjnych ze względu na lepszą przyswajalność zawartych w nich witamin, a także występowanie innych składników, które zmniejszają częstość chorób sercowo-naczyniowych (m.in. antyoksydantów).

WYKAZ SKRÓTÓW

BH2	- dihydrobiopteryna
BH3	- trihydrobiopteryna
BH4	- tetrahydrobiopteryna
CBS	- syntaza β -cystationinowa
eNOS	- śródbłonkowa syntaza tlenu azotu
LDL	- lipoproteiny o małej gęstości
MTHF	- 5-metylotetrahydrofolian
NMDA	- N-metylo-D-asparaginian
PGA	- kwas pteroiloglutaminowy
SAM	- S-adenozylometionina ("aktywny metyl")
THF, H4F	- tetrahydrofolian

BIBLIOGRAFIA

1. Chen P., Poddar R., Tipa E.V., Dibello P.M., Moravec C.D., Robinson K., Green R., Kruger W.D., Garrow T.A., Jacobsen D.W.: Homocysteine metabolism in cardiovascular cells and tissues: implications for hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease. *Adv Enzyme Regul*, 1999, 39, 93-109.
2. Irizarry M.C., Gurol M.E., Raju S., Diaz-Arrastia R., Locascio J.J., Tennis M., Hyman B.T., Growdon J.H., Greenberg S.M., Bottiglieri T.: Association of homocysteine with plasma amyloid beta protein in aging and neurodegenerative disease. *Neur*, 2005, 65(9), 1402-8.
3. Rosenquist T.H., Ratashak S.A., Selhub J.: Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid. *Proc Natl Acad Sci*, 1996, 93, 15227-15232.
4. Akoglu B., Milovic V., Caspary W.F., Faust D.: Hyperproliferation of homocysteine-treated colon cancer cells is reversed by folate and 5-methyltetrahydrofolate. *Eur J Nutr*, 2004, 43, 93-9.
5. Mitchell T.: Methylation a little-known but essential process. *Life Extension sierpień 1998*, dostępna pod adresem: www.lef.org/magazine/mag98/aug98-report2.html
6. Medina M., Urdiales J.L., Amores-Sanchez M.L.: Roles of homocysteine in cell metabolism: old and new functions. *Eur J Biochem*. 2001, 268, 3871-82.
7. Bailey L.B., Gregory J.F.: Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J Nutr*, 1999, 129, 919-922.
8. Brattström L., Wilcken DE., Ohrvik J., Brudin L.: Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: The result of a meta-analysis. *Circulation*, 1998, 98, 2520-2526.
9. Bilwani F., Syed N.A., Usman M., Khurshid M.: Familial homocystinuria. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2005, 15, 106-7.
10. Jakubowski H.: Protein homocysteinylation: possible mechanism underlying pathological consequences of elevated homocysteine levels. *FASEB J*, 1999, 13, 2277-2283.
11. Jakubowski H.: Protein N-homocysteinylation: implications for atherosclerosis. *Biomed Pharmacother*, 2001, 55, 443-447.
12. Hoogeveen E.K., Kostense P.J., Jakobs C., Dekker J.M., Nijpels G., Heine R.J., Bouter L.M., Stehouwer C.D.: Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5-year follow-up of the Hoorn Study. *Circulation* 2000, 101, 1506-1511.
13. Wang H., Yoshizumi M., Lai K., Tsai J.C., Perrella M.A., Haber E., Lee M.E. Inhibition of growth and p21^{ras} methylation in vascular endothelial cells by homocysteine but not cysteine. *J Biol Chem*, 1997, 272, 25380-25385.
14. Tsai J.T., Wang H., Perrella M.A., Yoshizumi M., Sibinga N.E.S., Tan L.C., Haber E., Chang T.H.T., Schlegel R., Lee M.E.: Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*, 1996, 97, 146-153.
15. Gaciong Z.: Nadciśnienie tętnicze, hiperhomocysteinemia i kwas foliowy. *Czynniki Ryzyka*, 2005, supl. 11, 11.
16. Szczeklik A., Undas A.: Homocysteina w żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej. *Czynniki Ryzyka*, 2005, supl. 11, 14-15.
17. Jakubowski H.: Metabolism of homocysteine thiolactone in human cell cultures: possible mechanism for pathological consequences of elevated homocysteine levels. *J Biol Chem*, 1997, 272, 1935-1942.
18. Ryglewicz D., Graban A.: Zaburzenia metabolizmu homocysteiny w chorobach zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego. *Czynniki Ryzyka*, 2005, supl. 11, 20-22.
19. Zhu B.T.: Medical hypothesis: hyperhomocysteinemia is a risk factor for estrogen-induced hormonal cancer. *Int J Oncol*, 2003 Mar; 22(3):499-508.
20. Kozłowska-Wojciechowska M.: Jak zapobiegać hiperhomocysteinemii? Naturalne źródła folianów i witamin z grupy B w polskiej diecie. *Czynniki Ryzyka*, 2005, supl. 11, 25-26.
21. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Badań Nad Miażdżycą, <http://www.dach-liga-homocystein.org>.