

Άρθρο Σύνταξης

Ελάττωση Ομοκυστεΐνης: η Χρησιμότητά της στην Αθηροσκλήρυνση

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΑΝΤΩΝΙΑΔΗΣ,^{1,2} CHEERAG SHIRODARIA² ΧΡΗΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ¹, KEITH CHANNON²¹1η Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα²Department of Cardiovascular Medicine, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford - United Kingdom

Λέξεις ευρετηρίου:
Φυλλικό οξύ,
ομοκυστεΐνη,
ενδοθηλιακή
συνθάση του
οξειδίου του αζώτου

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Χαράλαμπος
Αντωνιάδης

Ηλείας 8, Γέρακας
Αττικής
153 44 Αθήνα
e-mail:
antoniad@well.ox.ac.uk

Τα επίπεδα πλάσματος του αμινοξέος ομοκυστεΐνη, έχουν συσχετισθεί με τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου στο γενικό πληθυσμό¹. Επιπρόσθετα, αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης έχουν προγνωστική αξία σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και η ολική ομοκυστεΐνη πλάσματος έχει αναγνωρισθεί ως ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας της θνησιμότητας σε ασθενείς με αγγειογραφικά τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο.² Το «φυσιολογικό» εύρος των συνολικών επιπέδων ομοκυστεΐνης είναι μεταξύ 5-15μmol/L (μέση τιμή 10μmol/L) στα υγιή άτομα, ενώ επίπεδα πλάσματος ομοκυστεΐνης >15μmol/L έχουν καθορισθεί ως ομοκυστεϊναιμία.³ Η ομοκυστεϊναιμία έχει στρωματοποιηθεί ως ελαφριά (15-29μmol/L), μέτρια (30-99μmol/L) και σοβαρή ($\geq 100\mu\text{mol/L}$), με τις μέσες και σοβαρές μορφές να συσχετίζονται ισχυρά με μια προθρομβωτική κατάσταση.¹ Τα επίπεδα ομοκυστεΐνης καθορίζονται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ περιβαλλοντικών παραγόντων, παραμέτρων διαβίωσης και γενετικού υπόβαθρου. Η κύρια στρατηγική για τη μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης είναι αγωγή με φυλλικό οξύ και βιταμίνες Β.¹

Από τις πρώτες επιδημιολογικές παρατηρήσεις, ένας μεγάλος αριθμός μελε-

τών έχουν ερευνήσει τους μηχανισμούς που συνδέουν την ομοκυστεΐνη με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Παραδείγματος χάριν, έχει αποδειχθεί ότι η ομοκυστεΐνη επάγει το οξειδωτικό στρες σε πειραματικά μοντέλα⁴ και σε ανθρώπους.⁵ Αυτό επιτυγχάνεται με διάφορους μηχανισμούς, όπως ενεργοποίηση των NADPH-οξειδασών,⁶ βιοχημική αποσύζευξη της ενδοθηλιακής συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS),⁷ μείωση των ενδοκυττάρων αντιοξειδωτικών αμυντικών συστημάτων⁸ και πολλούς άλλους. Η γένεση δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) μειώνει την ενδοθηλιακή βιοδιαθεσιμότητα μονοξειδίου του αζώτου (NO) και οδηγεί σε οξειδωτική καταπόνηση του αγγειακού τοιχώματος, συμβάλλοντας στην αθηρογένεση.

Η μείωση της ομοκυστεΐνης είναι μια δυναμικά θεραπευτική προσέγγιση για να αποτρέψει και να αντιμετωπίσει την αθηροσκλήρυνση. Όντως, διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η μείωση της ομοκυστεΐνης με φυλλικό οξύ και βιταμίνη Β ασκεί μια συνολικά ευεργετική επίδραση στην αγγειακή λειτουργία, βελτιώνοντας την ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή,⁹ την αορτική διατασιμότητα⁹ και το πάχος του έσω/μέσου χιτώνα¹⁰ σε ανθρώπους, που όλα αποτελούν σημαντικές

παραμέτρους με προγνωστικό ρόλο στην αθηροσκλήρυνση. Ωστόσο, έχει επίσης προταθεί ότι το φυλλικό οξύ πιθανότατα έχει επιπρόσθετες ευεργετικές δράσεις στην αγγειακή λειτουργία, μέσω μηχανισμών ανεξάρτητων από την μείωση της ομοκυστεΐνης.¹¹ Πρόσφατα δείξαμε ότι το 5-μέθυλο-τετραϋδροφυλλικό (5-MTHF), η κυκλοφορούσα μορφή του φυλλικού οξέος, μπορεί να δράσει ως δεσμευτής ριζών περοξινιτριδίου και να αυξήσει τα ενδοκυττάρια επίπεδα του συμπαράγοντα της eNOS, της τετραϋδροβιοπερίνης (BH4), στο ανθρώπινο αγγειακό ενδοθήλιο.¹² Η αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων BH4 οδηγεί σε μια βελτίωση της βιοχημικής σύζευξης της eNOS, η οποία αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO και μειώνει την προερχόμενη από την eNOS παραγωγή υπεροξειδίων στα ενδοθηλιακά κύτταρα.¹² Επομένως, αγωγή με φυλλικό οξύ ή 5-MTHF βελτιώνει το αγγειακό οξειδοαναγωγικό ισοζύγιο και μπορεί να τροποποιήσει την ενδοκυττάρια οξειδοαναγωγική σηματοδότηση στο ανθρώπινο αγγειακό ενδοθήλιο.

Επιδημιολογικές μελέτες, βασική έρευνα και κλινική πράξη υποδηλώνουν ότι η ομοκυστεΐνη είναι ένας τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για αθηροσκλήρυνση. Παρόλα αυτά η δυνατότητα της αγωγής ελάττωσης της ομοκυστεΐνης με φυλλικό οξύ να μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο παραμένει ασαφής και αντιφατική. Κατόπιν της εισαγωγής του εμπλουτισμού του αλευριού με φυλλικό οξύ στη Βόρεια Αμερική, μια αξιολογία μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου (και κυρίως των εγκεφαλικών επεισοδίων) παρατηρήθηκε, συγκριτικά με τον ευρωπαϊκό πληθυσμό, όπου ο εμπλουτισμός με φυλλικό οξύ δεν εισήχθη.¹³ Αυτή η παρατήρηση υποστήριξε την αρχική υπόθεση ότι η ελάττωση της ομοκυστεΐνης ενδεχομένως έχει μια ευεργετική επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά αυτά τα ευρήματα όφειλαν να επιβεβαιωθούν από τυχαίοποιημένες, προοπτικές κλινικές μελέτες.

Κατά τη διάρκεια των 2 τελευταίων ετών, τα αποτελέσματα δύο μεγάλων τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών που εξέταζαν την μακροχρόνια επίδραση της αγωγής με φυλλικό οξύ/βιταμίνες Β στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, δημοσιεύτηκαν. Η μελέτη NORVIT¹⁴ εξέτασε την επίδραση του φυλλικού οξέος (800mg/ημέρα) και των βιταμινών Β6 (40mg/ημέρα) και Β12 (400mg/ημέρα) στην κλινική έκβαση 3749 ασθενών με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε μια περίοδο 3,5 ετών. Η μελέτη NORVIT έδειξε ότι η αγωγή μείωσης της ομοκυστεΐνης δεν είχε καμία επίδραση στην επιβίωση αυτών των ασθενών.

Ωστόσο, η μελέτη αυτή είχε έναν αριθμό συγχυτικών παραγόντων, που έπρεπε να λαμβάνονται υπόψη στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Πρώτον, ο πληθυσμός αποτελούνταν από ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, και αυτοί οι ασθενείς είχαν αρχίσει αγωγή με στατίνες, αΜΕΑ και β-αναστολείς ταυτόχρονα. Επιπροσθέτως, η μελέτη είχε στατιστική ισχύ να ανιχνεύει >18% ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε 3,5 έτη, ενώ τα περισσότερα από τα συμβάμματα έλαβαν χώρα κατά το πρώτο έτος της παρακολούθησης, ως επακόλουθο του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης HOPE-2,¹⁵ ήταν λιγότερο σαφή από το αναμενόμενο. Στη μελέτη HOPE-2, η επίδραση της αγωγής μείωσης της ομοκυστεΐνης με φυλλικό οξύ (2,5mg/ημέρα), βιταμίνη Β6 (50mg/ημέρα) και Β12 (1mg/ημέρα), στον καρδιαγγειακό κίνδυνο εκτιμήθηκε σε 5522 ασθενείς με αγγειακή νόσο ή διαβήτη σε μια 5-ετή περίοδο. Παρόλο που η μελέτη κατέδειξε μια σημαντική μείωση του κινδύνου για εγκεφαλικά επεισόδια, απέτυχε να αναδείξει οποιαδήποτε επίδραση είτε στη συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα ή στο συνδυασμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Άκομα πιο σημαντικά, το 70% του πληθυσμού στη μελέτη HOPE-2 στρατολογήθηκε από περιοχές με διαιτητικό εμπλουτισμό με φυλλικό οξύ, ενώ η λήψη διαιτητικών βιταμινούχων συμπληρωμάτων δεν αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού, ώστε τα βασικά επίπεδα φυλλικού οξέος δεν ήταν χαμηλά. Σε αυτόν τον πληθυσμό που ήδη λάμβανε αυξημένο φυλλικό μέσα από τις τροφές, η στατιστική ισχύς για να αναδειχθεί οιαδήποτε επίδραση της αγωγής με φυλλικό οξύ, ήταν σημαντικά μειωμένη. Όντως, μια μη σημαντική τάση μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου παρατηρήθηκε στην υποομάδα ασθενών από περιοχές χωρίς διαιτητικό εμπλουτισμό σε φυλλικό, η οποία χρήζει περαιτέρω έρευνας.

Πώς μπορούμε να ερμηνεύσουμε αυτά τα αντιφατικά ευρήματα μεταξύ βασικής έρευνας/κλινικής πράξης και τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών; Αν η ομοκυστεΐνη είναι ένας παράγοντας κινδύνου για αθηροσκλήρυνση και το φυλλικό οξύ έχει άμεσες ευεργετικές δράσεις στην αγγειακή λειτουργία, τότε γιατί η αγωγή με φυλλικό οξύ απέτυχε να βελτιώσει την κλινική έκβαση σε ασθενείς με αθηροσκλήρυνση; Ένας πιθανός μηχανισμός είναι το ότι, δια του ρόλου του στη σύνθεση της θυμιδίνης, το φυλλικό οξύ προάγει την κυτταρική υπερπλασία οδηγώντας σε επιδείνωση της αθηροσκλήρυνσης.¹⁶ Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός βασίζεται στη σχέση της ομοκυ-

στεΐνης με το κύκλο μεθυλίωσης: το φυλλικό οξύ επάγει την επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη, η οποία με τη σειρά της ελαττώνει την 5-αδενουσυλ-ομοκυστεΐνη και αυξάνει τα επίπεδα 5-αδενουσυλ-μεθειονίνης. Αυτό το τελευταίο μόριο είναι μια κύρια πηγή μεθυλικών ομάδων για όλες τις αντιδράσεις μεθυλίωσης στο κύτταρο, συμπεριλαμβανομένης της ενδοκυττάριας μεθυλίωσης της L-αργινίνης προς σχηματισμό ασυμμετρικής διμεθυλοαργινίνης ή την τοπική υπερμεθυλίωση και υπομεθυλίωση γονιδίων, με καθοριστικό ρόλο στην αθηρογένεση. Μια τρίτη εξήγηση για τα αρνητικά αποτελέσματα της μελέτης HOPE-2, προέρχεται από την μελέτη της συμπεριφοράς του 5-MTHF στο ανθρώπινο αγγειακό τοίχωμα. Όντως παρατηρήσαμε, ότι η αγωγή ασθενών με στεφανιαία νόσο με φυλλικό οξύ σε δόση παρόμοια με αυτή που ο πληθυσμός λαμβάνει με τον διαιτητικό εμπλουτισμό με φυλλικό οξύ (RDA, 400μg/ημέρα), βελτίωσε την ενδοθηλιακή λειτουργία και την αρτηριακή διατασιμότητα, μείωσε την αγγειακή παραγωγή υπεροξειδίων και βελτίωσε τη βιοχημική σύζευξη της eNOS, βελτιώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα της BH4 στο ανθρώπινο αγγειακό ενδοθήλιο.⁹ Ακόμα πιο αξιοσημείωτη είναι η παρατήρησή μας ότι η αγωγή με υψηλότερες δόσεις φυλλικού οξέος (5mg/ημέρα) οδήγησε σε παρόμοια βελτίωση αυτών των παραμέτρων της αγγειακής λειτουργίας, παρά τα σημαντικά υψηλότερα επίπεδα 5-MTHF. Αυτή η παρατήρηση εξηγήθηκε από το γεγονός ότι τόσο η αγωγή με υψηλή όσο και με χαμηλή δόση οδήγησε σε παρόμοια αύξηση του 5-MTHF στο αγγειακό τοίχωμα, παρά τα υψηλότερα επίπεδα πλάσματος του 5-MTHF στην ομάδα με την αγωγή υψηλής δόσης. Αυτό το εύρημα είναι συμβατό με την υπόθεση ότι το 5-MTHF δεν εισέρχεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα με απλή διάχυση, αλλά πιθανότατα προσλαμβάνεται από τα κύτταρα, ανάλογα με τις κυτταρικές ανάγκες. Επομένως, η συνιστώμενη ημερήσια δόση (RDA) για το φυλλικό οξύ (η οποία είναι 400μg/ημέρα) έχει την ικανότητα να επάγει τη μέγιστη ωφέλεια στην αγγειακή λειτουργία, και αν αυτή η ποσότητα λαμβάνεται από εμπλουτισμό της δίαιτας με φυλλικό οξύ ή από μια πλούσια σε φυσικό φυλλικό οξύ δίαιτα, τότε οιαδήποτε επιπλέον αγωγή δεν έχει κανένα περαιτέρω ευεργετικό αποτέλεσμα. Αυτή η υπόθεση εξηγεί μερικώς γιατί η μελέτη HOPE-2 ήταν αρνητική, και γιατί μελλοντικές μελέτες διεξαγόμενες στη βόρεια Αμερική μπορεί να δώσουν επίσης αρνητικά αποτελέσματα: αυτός ο πληθυσμός λαμβάνει το μέγιστο πλεονέκτημα από το φυλλικό οξύ μέσω του εμπλουτισμού της δί-

αιτας με φυλλικό οξύ, και όποια επιπλέον αγωγή με φυλλικό οξύ, είναι απίθανο να βελτιώσει την αγγειακή λειτουργία, καθώς αγωγή υψηλής δοσολογίας αυξάνει τα κυκλοφορούντα αλλά όχι τα ενδοκυττάρια επίπεδα 5-MTHF σε αυτούς τους ασθενείς.

Εν κατακλείδι, η ολική ομοκυστεΐνη πλάσματος συσχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η μέτρια/σοβαρή ομοκυστεΐναιμία συσχετίζεται με αυξημένα θρομβοεμβολικά συμβάματα και αυξημένο κίνδυνο για αθηροθρόμβωση και χρήζει αγωγής με φυλλικό οξύ/βιταμίνες Β. Ωστόσο, είναι ακόμα ασαφές κατά πόσο η αγωγή μείωσης της ομοκυστεΐνης με φυλλικό οξύ/βιταμίνες Β έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει την κλινική έκβαση σε άτομα με ήπια ομοκυστεΐναιμία. Έτσι η διαμάχη στο κατά πόσον η αγωγή μείωσης της ομοκυστεΐνης με φυλλικό έχει ρόλο στην πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη σε άτομα με «φυσιολογική» ομοκυστεΐνη πλάσματος, συνεχίζεται.¹⁷ Περισσότερες μεγάλης κλίμακας κλινικές μελέτες που εκτιμούν την επίδραση της αγωγής με χαμηλή δόση φυλλικού στον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε μη-οχρωμένους πληθυσμούς είναι απαραίτητες, για να αποσαφηνίσουν κατά πόσον η διαιτητική οχύρωση με φυλλικό έχει την δυνατότητα να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στο γενικό πληθυσμό.

Βιβλιογραφία

1. Marinou K, Antoniadis C, Tousoulis D, Pitsavos C, Goumas G, Stefanadis C: Homocysteine: a risk factor for coronary artery disease? *Hellenic J Cardiol* 2005; 46: 59-67.
2. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-236.
3. Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, et al: Serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Intern Med* 1999; 131: 331-339.
4. Stanger O, Weger M: Interactions of homocysteine, nitric oxide, folate and radicals in the progressively damaged endothelium. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1444-1454.
5. Antoniadis C, Tousoulis D, Marinou K, et al: Asymmetrical dimethylarginine regulates endothelial function in methionine-induced but not in chronic homocystinemia in humans: effect of oxidative stress and proinflammatory cytokines. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 781-788.
6. Faraci FM: Hyperhomocysteinemia: a million ways to lose control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 371-373.
7. Topal G, Brunet A, Millanvoye E, et al: Homocysteine induces oxidative stress by uncoupling of NO synthase activity through reduction of tetrahydrobiopterin. *Free Radic Biol Med* 2004; 36: 1532-1541.

8. Zhang X, Li H, Jin H, Ebin Z, Brodsky S, Goligorsky MS: Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: F671-678.
9. Shirodaria C, Antoniadou C, Lee J, et al: Global improvement of vascular function and redox state with low-dose folic acid: implications for folate therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115: 2262-2270.
10. Till U, Rohl P, Jentsch A, et al: Decrease of carotid intima-media thickness in patients at risk to cerebral ischemia after supplementation with folic acid, Vitamins B6 and B12. *Atherosclerosis* 2005; 181: 131-135.
11. Doshi SN, McDowell IF, Moat SJ, et al: Folic acid improves endothelial function in coronary artery disease via mechanisms largely independent of homocysteine lowering. *Circulation* 2002; 105: 22-26.
12. Antoniadou C, Shirodaria C, Warrick N, et al: 5-Methyltetrahydrofolate rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels: Effects on vascular tetrahydrobiopterin availability and eNOS coupling. *Circulation* 2006; 114: 1193-1201.
13. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, et al: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006; 113: 1335-1343.
14. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, et al: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578-1588.
15. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al: Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567-1577.
16. Loscalzo J: Homocysteine trials – clear outcomes for complex reasons. *N Engl J Med* 2006; 354: 1629-1632.
17. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J: Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 296: 2720-2726.