

Wpływ palenia tytoniu na hemostatyczne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

Autor: prof. zw dr hab. Marek Naruszewicz

Palenie tytoniu jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD).

Palenie tytoniu jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD). Spośród ponad 4 tysięcy substancji powstających w wyniku niekompletnego spalania tytoniu, najprawdopodobniej nikotyna i tlenek węgla są głównymi związkami wpływającymi toksycznie na układ naczyniowy. Dym tytoniowy odpowiedzialny jest za zmiany fizjologiczne i morfologiczne śródbłonna naczyń krwionośnych. Substancje utleniające pochodzące z dymu tytoniowego inaktywują tlenek azotu, związek o silnych właściwościach wazodylatacyjnych i przeciwzkrzepowych, i promują proces oksydacji cholesterolu LDL, który jest czynnikiem silnie uszkadzającym komórki śródbłonna. Nikotyna i jej metabolit – kotynina – przyczyniają się do wzrostu stężenia substancji odpowiedzialnych za zwężanie naczyń – angiotensyny II i endoteliny-1. Skutkiem tego jest upośledzona wazodylatacja i predyspozycja do występowania stanu prozakrzepowego w naczyniach. Głównymi czynnikami krzepnięcia krwi – obwinianymi o progresję stanu prozakrzepowego i zwiększone ryzyko progresji CVD są: podwyższone stężenie fibrynogenu (Fb) i czynnika von Willebranda (vWF), upośledzenie fibrynolizy (spadek aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu t-PA i wzrost stężenia jego inhibitora PAI-1) oraz zwiększona aktywacja płytek krwi.

Badania przeprowadzone w Centrum Badań nad Miażdżycą PAM w Szczecinie wykazały wyższe stężenie Fb u palaczy tytoniu w stosunku do osób niepalących, co szczególnie zaznacza się u osób z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi. Biorąc pod uwagę fakt, że wzrost stężenia fibrynogenu jest odpowiedzią zapalną na uszkodzenie śródbłonna naczyniowego, należy podkreślić iż palenie tytoniu - jako jeden z głównych czynników uszkadzających śródbłonek – jest wysoce szkodliwe u osób z nadciśnieniem tętniczym i zwiększa u nich ryzyko zawału serca i udaru mózgu.

Co więcej, podwyższone stężenie Fb koreluje zwykle z podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi. Podwyższone stężenie Fb u palaczy tytoniu jest zjawiskiem potwierdzonym wynikami badań populacyjnych. Badania: ARIC (989 uczestników, USA), Caerphilly Study (2188 uczestników, Wielka Brytania), Edynburg Artery (1592 uczestników, Szkocja), wykazały ścisły związek nałogowego palenia tytoniu z podwyższonym stężeniem Fb i ze zwiększonym ryzykiem miażdżycy naczyń wieńcowych i obwodowych. Z najnowszych badań populacyjnych wynika, że podwyższone stężenie Fb u palaczy tytoniu wiąże się ze wzmożoną agregacją płytek krwi, które są komórkami o kluczowym i udokumentowanym znaczeniu w rozwoju wczesnych zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych. Dowodem na wzrost aktywacji płytek krwi u palaczy tytoniu jest także obserwowany u nich wzrost stężenia czynnika von Willebranda (vWF), czułego markera dysfunkcji śródbłonna. Wzrost stężenia vWF pogłębia stan prozakrzepowy poprzez mediowanie procesów adhezji płytek krwi do kolagenu podśródbłonkowej tkanki łącznej. Jak silny wpływ wywiera palenie tytoniu na aktywację płytek krwi, niech świadczy fakt, że istotny wzrost stężenia vWF notuje się już nawet po 10 minutach od wypalenia papierosa.

Szczególnie szkodliwe działanie nikotyny ma miejsce u bardzo młodych osób. Wykazano, że nawet krótki okres palenia tytoniu związany jest z uszkodzeniem śródbłonna, przejawiającym się wzrostem stężenia vWF u zdrowych nastolatków.

Palenie tytoniu indukuje stan prozakrzepowy również na drodze upośledzenia aktywności fibrynolitycznej, systemu który odpowiedzialny jest za rozpuszczanie wewnątrznaczyniowych złogów fibryny. W badaniach doświadczalnych udowodniono, że palenie tytoniu istotnie obniża śródbłonkowe wydzielanie t-PA, głównego aktywatora procesów fibrynolizy, w odpowiedzi na infuzję bradykininy.

Niewydolność

fibrynolizy u palaczy tytoniu jest wynikiem nie tylko upośledzonej sekrecji t-PA ale także spowodowana jest wzrostem stężenia inhibitora t-PA (PAI-1). Badania doświadczalne dowodzą, że nikotyna jest czynnikiem pobudzającym komórki śródbłonka, pochodzące z ludzkich naczyń wieńcowych, do wydzielania PAI-1. Z badań własnych prowadzonych głównie wśród osób z nadciśnieniem tętniczym wynika, że prozakrzepowe właściwości palenia tytoniu mają podłoże molekularne. Palenie tytoniu zwiększa ekspresję niektórych genów kodujących czynniki krzepnięcia krwi. Dotyczy to głównie trombogennych odmian genu kodującego łańcuch beta fibrynogenu i/lub genu PAI-1.

Z wielu badań klinicznych, a także i własnych obserwacji, wynika że prozakrzepowe efekty występują także u biernych palaczy tytoniu. W badaniach własnych przeprowadzonych u dzieci (poniżej 12 rż) pochodzących z rodzin palących i niepalących zaobserwowano, że dzieci palących rodziców, szczególnie rodziców z dodatnim wywiadem w kierunku CVD, cechują się wyższym ciśnieniem tętniczym krwi i pobudzeniem płytek krwi, w porównaniu z dziećmi rodziców niepalących.

Bezpośrednia ocena narażenia na dym tytoniowy jest trudna. Dym papierosowy, zarówno ten wdychany bezpośrednio z papierosa przez aktywnego palacza, jak i ten wydychany przez niego i wdychany z kolei przez biernego palacza, mają podobny skład. Zatem mogą wywierać podobne efekty prozakrzepowe i zwiększać ryzyko CVD, zwłaszcza w rodzinach z obciążającym wywiadem rodzinnym.

Kawa a homocysteina

Aromatyczny napar świeżo parzonej kawy zawdzięcza swoją popularność zawartości kofeiny. Kofeina jest alkaloidem, który pobudza czynność serca i działa stymulująco na ośrodkowy układ nerwowy. Jednak nadmierne picie kawy szczególnie połączone z nawykiem palenia tytoniu wiąże się z dużym ryzykiem chorób układu krążenia.

Podwyższony poziom homocysteiny jest uznanym czynnikiem ryzyka chorób naczyń mózgowych, sercowych i obwodowych. Stężenie homocysteiny zależy od czynników genetycznych i środowiskowych, szczególnie od spożycia kwasu foliowego i witamin B6 (pirydoksyna) i B12 (kobalamina), biorących udział w jej metabolizmie.

Analiza wyników badań zdrowej populacji norweskiej wykazała, że głównymi determinantami poziomu homocysteiny są: płeć, wiek, spożycie kwasu foliowego, palenie tytoniu i picie kawy. Połączenie trzech modyfikowalnych czynników stylu życia: niskie spożycie kwasu foliowego, palenie tytoniu i picie dużej ilości filtrowanej kawy ≥ 5

filiżanek/dzień wiązało się z większym wzrostem stężenia homocysteiny niż, każdy z czynników osobno. Stężenie homocysteiny u tych badanych było wyższe o 3,0-4,8 $\mu\text{mol/L}$ w stosunku do osób spożywających większe ilości kwasu foliowego, niepalących i pijących małe i umiarkowane ilości kawy ≤ 4 filiżanki/dzień. Analizując wpływ jednego czynnika jakim jest spożycie kawy stwierdzono, że stężenie homocysteiny było wyższe o 1,1 $\mu\text{mol/L}$ u osób pijących duże ilości kawy w porównaniu z pijącymi małe i umiarkowane ilości.

Na podstawie badań przeprowadzonych u zdrowych wolontariuszy holenderskich Grubben i wsp. stwierdzili, że picie 1 L dziennie nie filtrowanej kawy przez 2 tygodnie powoduje wzrost stężenia homocysteiny o 10% od średniej wartości 12,8 do 14,0 $\mu\text{mol/L}$.

Przyczyny wzrostu stężenia homocysteiny u osób pijących większe ilości kawy są niewyjaśnione; czy efekt ten jest spowodowany przez dwutereny: kahweol i kafestol obecne w nie filtrowanej kawie, czy inne związki również obecne w kawie filtrowanej czy też samą kofeinę.

Badania holenderskie Urgerta i wsp. dotyczyły wpływu konsumpcji dużej ilości kawy filtrowanej na poziom homocysteiny u zdrowych wolontariuszy. Autorzy stwierdzili, że po 4 tygodniach picia 1L kawy dziennie stężenie homocysteiny wzrosło o 18% co odpowiada średniemu wzrostowi o 1,5 $\mu\text{mol/L}$. Nie obserwowano zmian w stężeniu witaminy B6, B12 i kwasu foliowego. Christensen i wsp. wykazali, że wstrzymanie się przez 6 tygodni od picia kawy filtrowanej u regularnych konsumentów powodowało spadek stężenia homocysteiny o 1,08 $\mu\text{mol/L}$ i cholesterolu o 0,28 mmol/L. Obserwacje, że wysokie spożycie kawy w populacji zdrowych osób podwyższa stężenie homocysteiny skłoniły badaczy holenderskich Olthof i wsp. do zbadania wpływu kwasu chlorogenowego, który jest głównym polifenolem zawartym w kawie i czarnej herbacie na stężenie homocysteiny. W badaniu tym wykazano, że spożycie kwasu chlorogenowego w ilości odpowiadającej spożyciu 1,5 L mocnej kawy przez okres 7 dni powoduje wzrost stężenia homocysteiny o 1,2 $\mu\text{mol/L}$ (12%) w próbie pobranej 4-5 godzin po spożyciu preparatu i o 0,4 $\mu\text{mol/L}$ (4%) w próbie pobranej następnego dnia na czczo w stosunku do placebo. Kwas chlorogenowy obniżył stężenie kwasu foliowego o 1,3 nmol/L (8%) w próbie pobranej na czczo w stosunku do placebo a nie miał wpływu na stężenie witamin B6 i B12. Kwas chlorogenowy może być częściowo odpowiedzialny za wzrost homocysteiny u osób spożywających duże ilości kawy.

W badaniach własnych stwierdziliśmy istotny wzrost stężenia homocysteiny o średnio 1,8 $\mu\text{mol/L}$ u zdrowych wolontariuszy pijących kawę naturalną nie filtrowaną. Natomiast picie kawy modyfikowanej zawierającej mniejsze ilości (40%) w stosunku do kawy naturalnej 2-metylo izoborneolu wykazywało tendencję do obniżania stężenia homocysteiny o 0,4 $\mu\text{mol/L}$.

Wyniki ostatnich badań (2004) wskazują, że głównym determinantem wzrostu homocysteiny po spożyciu kawy jest polimorfizm genu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) C677T. Istotnie wyższy wzrost stężenia homocysteiny po spożyciu 600ml kawy dziennie przez 4 tygodnie

u nie palących wolontariuszy obserwowano u osób z genotypem 677TT w porównaniu do grupy z genotypem 677CC i 677 CT. Suplementacja 200g kwasu foliowego dziennie redukowała skutki wzrostu stężenia homocysteiny po spożyciu kawy w grupie z genotypem 677TT.

Literatura:

Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE: Major lifestyle determinant of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr.*, 1998, 67(2), 267-270)

Autor: Prof. zw dr hab. Marek Naruszewicz

Regionalne Centrum Badań nad Miażdżycą, Pomorska Akademia Medyczna

ul. Powstańców Wlkp 72, 70-111 Szczecin