

Role betainu v metabolismu homocysteinu.

Význam pro plodnost a reprodukci

MUDr. Michal Pokorný, šéfredaktor NEUMM

Souhrn

Hyperhomocysteinémie (HHCy) způsobuje oxidační poškození buněk včetně buněk endotelu cév placenty, oocytů a spermií. Je proto vhodné sledovat hladinu homocysteinu u mužů a žen v rámci podpory plodnosti s cílem usnadnění početí potomka a prevence možného výskytu některých perikoncepčních a těhotenských patologií. HHCy je možné účinně a bezpečně korigovat suplementací vitaminů B6, B12, B9 a betainu.

Klíčová slova: Hyperhomocysteinémie, betain, plodnost.

Abstract

Hyperhomocysteinemia (HHCy) cause oxidative damage to cells, including endothelial cells placental blood vessels, oocytes and spermatozoa. It is therefore advisable to monitor homocysteine levels in men and women in order to support fertility, procreation and prevent some potential periconceptional and pregnancy pathologies. HHCy can be effectively and safely corrected by supplementation of vitamins B6, B12, B9 and betain.

Keywords: Hyperhomocysteinemia, betain, fertility

V odborné literatuře bylo publikováno mnoho důkazů, že zvýšená hladina homocysteinu (HCy) je jedním z rizikových faktorů některých kardiovaskulárních onemocnění a to zejména těch, způsobených aterosklerózou. Navíc je hyperhomocysteinémie (HHCy) sdružena s vyšším výskytem tromboembolie. Vyšší hladiny HCy se pozorují také u některých degenerativních chorob.¹

HHCy je v těhotenství asociována s defekty neurální trubice (anencefalie, spina bifida apod.) a těhotenskými komplikacemi jako jsou preeklampsie, abrupce placenty, intrauterinní růstová retardace, předčasný porod či smrt plodu.^{1,2}

Negativní vliv zvýšené koncentrace HCy v krvi matky na průběh těhotenství zahrnuje tyto možné mechanismy:²

- HCy zvyšuje množství reaktivních forem kyslíku (ROS – reactive oxygen species) a redukuje kon-

centraci oxidu dusnatého (NO), což vede k endoteliální dysfunkci

- Oxidační stres v cévách placenty vede k ischemii, infarktu či abrupci placenty
- HCy zapříčiňuje cytotoxickou zánětlivou reakci namířenou proti endoteliálním buňkám
- HCy indukuje apoptózu buněk endotelu
- HCy je trombogenní, což může vést k mikroinfarktům placenty a poruchám nidace či zásobením embrya kyslíkem
- V placentě dochází k přenosu homocysteinu přes plazmatickou membránu mikrokrevních buněk syncytiotrofoblastu třemi transportními systémy. U těhotných s HHCy soutěží homocystein o tyto transportní systémy s ostatními aminokyselinami, což omezuje přísun těchto aminokyselin k vyvíjícímu se plodu.

Během fyziologického těhotenství nacházíme u gravidních žen velmi nízké koncentrace HCy, což znamená, že se v tomto kritickém období organizmus toxického HCy lépe zbavuje účinkem ovarálních a placentárních hormonů. Koncentrace HCy v těhotenství bývá velmi stabilní a proto každé jeho zvýšení je signálem rozvoje patologických změn u matky nebo plodu.²

HHCy a ztluštění intimy cév v hypotrofičké placentě typicky provází zhoršování funkcí ovarii a placenty z důvodu abrupce placenty nebo vlivem pre-eklampsie či gestózy. Homocysteinem vyvolané poruchy hemokoagulace mohou být příčinou vzniku mikrotrombů v děložních cévách, jejichž následkem dochází k zábraně nidace oplodněného vajíčka či může dojít k abortu. U žen s rekurentními časnými aborty (v 1. trimestru těhotenství) bylo zjištěno, že zvýšená hladina HCy je spojena s poruchou vaskularizace choriových klků.²

Spontánní potraty v prvním trimestru jsou pravděpodobně způsobené především poruchou implantace, zatímco ztráty plodu ve druhém trimestru jsou zejména následkem trombotických příhod v placentě.⁵ Zvýšené hladiny HCy nacházíme i u pacientek se

syndromem polycystických ovarií (PCOS), které kromě jiných abnormalit trpí ve zvýšené míře poruchami plodnosti, poruchou inzulinové rezistence a onemocněními spojenými s akcelerovanou aterosklerózou a tromboembolizmem.²

Fyziologická hladina celkového Hcy v plazmě nalačno se pohybuje v rozmezí 5,0–14,9 $\mu\text{mol/l}$. Hladina homocysteinu nad 15 $\mu\text{mol/l}$ se označuje jako hyperhomocysteinémie (tab. č. 1).

Stupeň hyperhomocysteinémie	$\mu\text{mol/l}$
Mírná HHCy	15–30
Středně těžká HHCy	30–100
Těžká HHCy	nad 100

Tabulka č. 1 Stupně hyperhomocysteinémie⁽¹⁾

Homocystein je v organismu odbouráván třemi cestami (obr. č. 1):

1. Remetylací zpět na methionin (probíhá ve všech buňkách)
2. Transsulfurací na cystein (probíhá pouze v buňkách jaterních, ledvinových, střevních a pankreatických)
3. Jinou remetylační cestou zpět na methionin (v játrech a ledvinách)

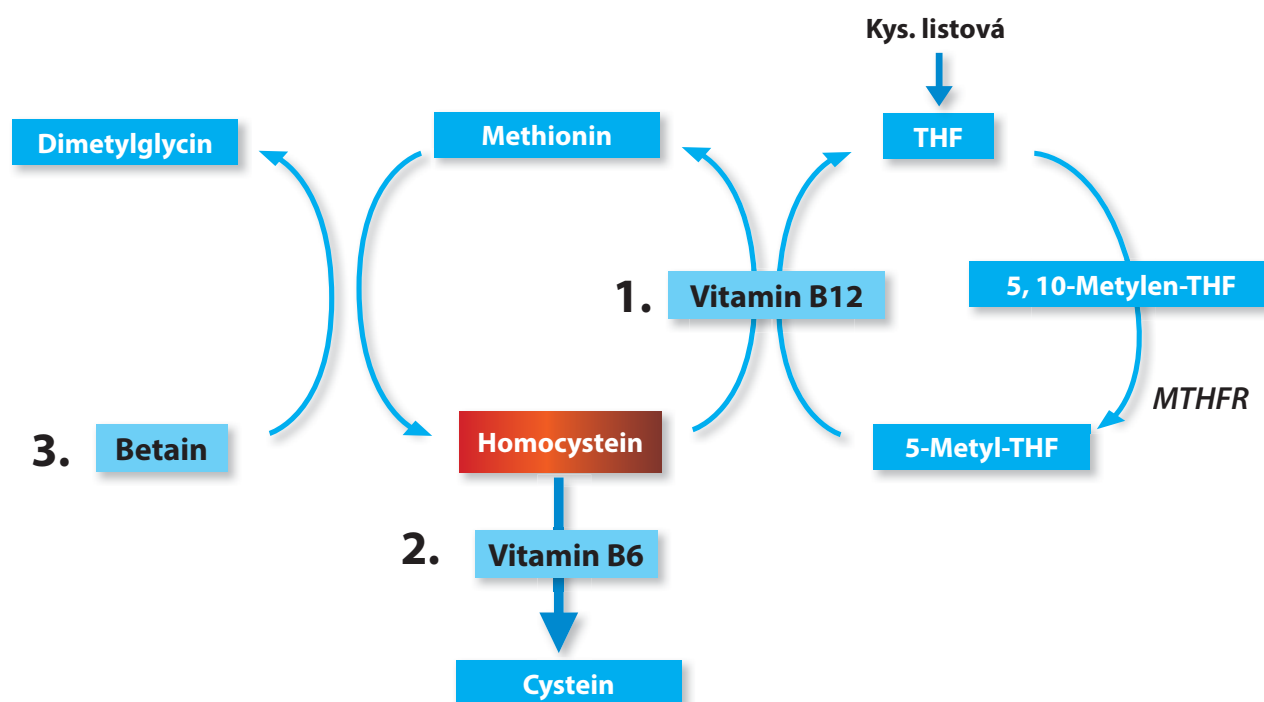
ad 1. Remetylací na methionin katalyzuje 5-metyltetrahydrofolát-homocystein-S-metyltransferáza (MTR). Kofaktorem reakce je vitamín B12, který

přenáší metylovou skupinu z 5-metyl-THF (z 5-metyl-tetrahydrofolátu) na homocystein za vzniku methioninu.

- ad 2. Při transsulfuraci reaguje homocystein se serinem za vzniku cystathioninu. Reakce je katalyzována cystathionin- β -syntázou (CBS). Kofaktorem tohoto enzymu je vitamín B6. Cystathionin je pak následující reakcí deaminován na cystein a α -ketoglutarát. Kofaktorem reakce je opět vitamín B6.
- ad 3. Další remetylační cesta je katalyzována enzymem betain-homocystein-metyltransferázou (BHMT). Donorem metylové skupiny je betain, ze kterého po transferu metylové skupiny na homocystein za vzniku methioninu zůstává dimetylglycin.

Poruchy metabolismu homocysteinu mohou vznikat, jak narušením určitých metabolických drah (např. vrozenou mutací některého z klíčových enzymů - MTHFR, CBS aj.), tak i exogenními příčinami jako je insuficience kofaktorů těchto enzymů (tzn. nedostatek vitamínů B6, B12 a folátu (vitamín B9)). Následkem těchto poruch dochází ke kumulaci homocysteinu v organismu, což se projevuje hyperhomocysteinémií (HHCy).²

Nejčastěji se vyskytující mutace genu MTHFR, které dávají vzniku enzymu MTHFR s nižší aktivitou, jsou mutace C677T a A1298C. Tyto mutace mění aminokyseliny v enzymu MTHFR na různých místech a proto se mohou v genu MTHFR vyskytovat i současně. V populaci evropského původu se výskyt heterozygotů pro tyto mutace odhaduje na



Obrázek 1 Schéma tří metabolických cest odbourávání toxického homocysteinu

30–50%, výskyt homozygotů 4–20%. Mnoho jedinců je dokonce heterozygotních v obou místech – C677T i A1298C. Nejčastější geneticky podmíněnou příčinou mírné HHCy je termolabilní mutace C677T. Pravděpodobnost, že žena, či oba partneři usilující o početí potomka, jsou nositeli alespoň jedné mutace, je tedy velmi vysoká.⁵

Homozygotní forma se vyskytuje u cca 10–20 % běžné populace, zatímco mírnější heterozygotní forma bývá přítomna až u 30–40 %.^{2,5}

V literatuře bylo opakovaně přesvědčivě popsáno terapeutické použití vitaminů B6, B12 a B9 s cílem normalizace HHCy a snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění.^{1,2,3}

Podávání folátu v denní dávce 0,5–10 mg snižovalo v klinických studiích koncentraci HCy o 25–50% jak u pacientů s HHCy, tak u zdravých kontrol. Dalšího poklesu se dosáhlo přidáním 0,02–1 mg vitaminu B6 denně. Při podávání samotného vitaminu B12 zdravým osobám dochází ke snížení hladiny HCy do 15%. K větším poklesům dochází u pacientů s HHCy. Podává se 0,4–2 mg/den.⁴

Betain

Betain je metabolit cholinu a je součástí mnoha mikroorganismů, rostlin a živočichů. Přirozeně se nachází v běžné potravě člověka od nepaměti. Nejznámější zdroje betainu pro člověka jsou výrobky z pšenice, mořské plody, špenát a cukrová řepa.¹²

Betain byl v 19. století objeven v melase z cukrové řepy (*Beta vulgaris* sp.) a odkud pochází i jeho název. Chemicky se jedná o trimethylglycin. V mikroorganismech a rostlinách má zejména funkci osmoticky aktivní látky, která je chrání před osmotickou a termickou inaktivací v obdobích sucha, vysoké okolní salinity a vysokých teplot.¹²

V zemědělství se betain využívá přes šedesát let například k osmotické ochraně ryb při převozu z vody s nízkou salinitou do vody se salinitou vyšší. Betain také chrání enterocyty slepic před nákazou kokciemi.¹²

Odhaduje se, že průměrný denní příjem betainu potravou člověka je v běžné populaci 0,5–2 g¹³, avšak až 2,5 g u lidí na dietě s vysokým zastoupením mořských plodů a celozrnné pšenice. Člověk přijímá betain buď jako betain anebo v potravě obsahující cholin. V ledvinách a játrech se pak cholin ireverzibilně ve dvou krocích oxiduje na betain.¹²

Jak bylo uvedeno výše, methionin vzniká z homocysteinu buď pomocí betainu, anebo pomocí 5-methyltetrahydrofolátu. Studie na zvířatech prokázaly, že obě metabolické cesty jsou stejně významné a že betain je životně důležitá metylační látka.¹²

V případě snížené aktivity některé ze tří metabolických cest odbourávání homocysteinu z důvodu genetických (např. mutace MTHFR) anebo při karenci některých vitaminů v potravě se relativně zvyšuje význam ostatních způsobů odbourávání HCy. Význam odbourávání homocysteinu pomocí přenosu metylové skupiny z betainu je pro zmírnění možných negativních následků HHCy v mnoha případech nezanedbatelný.

Jak bylo uvedeno výše, v evropské i české populaci je výskyt mutací MTHFR (zejména heterozygotní formy C667T) poměrně vysoký. Výskyt poruch plodnosti a těhotenských komplikací spojených s výskytem těchto mutací však zatím nebyl spolehlivě popsán. Při všeobecně se zhoršující plodnosti populace znalost jednoduchých metod účinných na normalizaci metabolismu HCy nabývá na celospolečenském významu.

Studie u pacientů s deficitem MTHFR prokázaly, že betain účinně zlepšuje remetylací homocysteinu, snižuje tak plazmatickou hladinu HCy a vede ke klinickému zlepšení.¹²

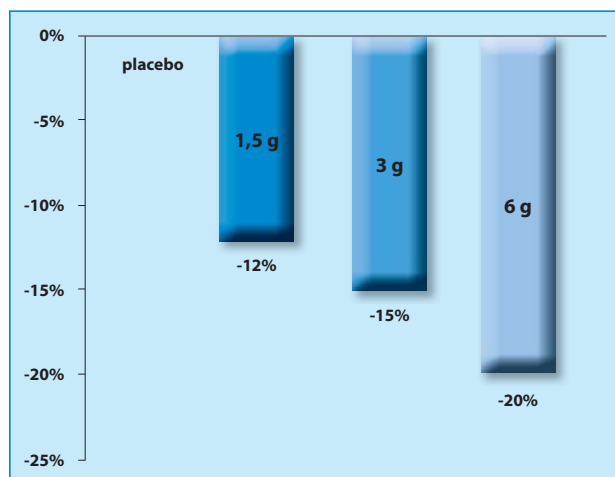
Mírná hyperhomocysteinémie může být okamžitě a dlouhodobě efektivně léčena kombinací vitaminu B6, B9 a betainu anebo podáváním samotného betainu v denní dávce 1,5–6 g.¹²

Jak bylo uvedeno výše, betain-dependentní remetylace homocysteinu probíhá hlavně v játrech a ledvinách, zatímco folát-dependentní remetylace probíhá ve většině buněk. Sérová koncentrace homocysteinu proto může představovat kombinaci extrahepatické tvorby folát-dependentní remetylací a jaterní produkce betain-dependentní remetylací. Proto současné užívání folátu a betainu může představovat nejúčinnější způsob normalizace HHCy.¹²

V klinické studii u mužů a žen s mírnou HHCy se srovnávala účinnost folátu, betainu a placebo na snížení hladiny HCy po dobu 6 týdnů. Rozdíl mezi účinkem betainu (6 g denně) a folátu (800 µg denně) byl statisticky nesignifikantní. Betain i folát byly významně účinnější než placebo.¹¹

V randomizované, dvojité slepé, placebem kontrované klinické studii⁶ došlo po 12 týdnech ve skupině užívajících betain (6 g denně) k signifikantnímu snížení hladiny HCy oproti placebo ($p=0,03$).

V jiné randomizované, dvojité slepé, placebem kontrované klinické studii⁶ se sledoval účinek různých dávek betainu na hladinu HCy u lidí s vyšší hladinou HCy (8,4–22 µmol/l). Ve čtyřech paralelních větvích se podávalo dvakrát denně 0,75 g betainu, 1,5 g betainu, 3 g betainu nebo placebo. Plazmatická hladina HCy po 6 týdnech užívání byla oproti placebové větvi nižší o 12% ($p<0,01$) v první skupině, o 15%



Graf č. 2 Snížení homocysteinémie různými denními dávkami betainu

($p < 0,002$) ve druhé skupině a o 20% ($p < 0,0001$) ve třetí skupině – viz graf č. 2.

V randomizované, dvojitě slepé, cross-over klinické studii⁹ došlo u zdravých dobrovolníků ke snížení hladiny homocysteinu a to v závislosti na dávce jednorázově podaného betainu 1 g, 3 g a 6 g.

Při podávání dávek betainu vyšších než 6 g denně došlo v některých studiích ke zvýšení koncentrace celkového a LDL-cholesterolu v krvi, což však neplatí pro dávky nižší.^{7,10,13} Interakce metabolismu betainu a krevních lipidů se předpokládá na úrovni VLDL. Cholin jako prekurzor betainu a fosfatidylcholinu se v těle rovněž nachází v běžné stravě. Fosfatidylcholin je nezbytnou součástí VLDL. Při užívání cholinu anebo betainu ve vyšších dávkách se může zvyšovat syntéza VLDL a jejich uvolňování do krevního oběhu.^{7,10} V randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované klinické studii¹⁰ se srovnával vliv betainu 4g denně a placebo na hladinu krevních lipidů u zdravých dobrovolníků ve věku 27 ± 8 let a s normální hladinou krevních lipidů po dobu 6 měsíců. Koncentrace LDL cholesterolu a apolipoproteinu B se významně nezměnila. Rovněž ostatní krevní lipidy (HDL-cholesterol, triglyceridy a oxidovaný LDL-cholesterol) zůstaly beze změny oproti výchozím hodnotám při vstupu do studie.

V Evropské unii se betain prodává v doplňcích stravy ve formě betain-hydrochloridu od roku 1982. V USA je betain používán v doplňcích stravy od šedesátých let minulého století s doporučenou denní dávkou od 0,5 do 1,5 g denně. V klinických studiích se používal betain v dávkách od 1,5 g do 30 g denně po dobu i několika let a to bez výskytu specifických nežádoucích účinků.¹⁴

U mladých osob s normální koncentrací cholesterolu nemá v dávkách do 6 g denně až po dobu 6 měsíců významný vliv na krevní lipidy. Vzhledem k tomu, že podávání betainu v rámci snahy o nor-

malizaci plodnosti je většinou právě u takové skupiny lidí a je krátkodobé, měl by se betain stát pro svou účinnost a bezpečnost běžnou součástí intervencí směřujících k normalizaci koncentrací homocysteinu u této vybrané populace.

Literatura

1. Žák A, Zeman M. Klinický význam mírné hyperhomocysteinémie. Postgraduální medicína 6/2003
2. Pokorný M, Minárik J. Negativní vliv hyperhomocysteinémie na lidskou reprodukci a možnosti její korekce suplementací vitamínů skupiny B. New EU Magazine of Medicine 2013;8(1-2):23–29
3. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, et al. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. JAMA 2002 Aug 28;288(8):973–9.
4. Vodová M. Vliv metabolismu homocysteinu na lidskou reprodukci. Bakalářská práce. Přírodovědecká fakulta Masarykovy Univerzity. Brno 2008
5. www.genomac.cz
6. Olthof MR, van Vliet T, Boelsma E and Verhoef P. Low dose betaine supplementation leads to immediate and long term lowering of plasma homocysteine in healthy men and women. Journal of Nutrition 2003;133: 4135–4138.
7. Olthof MR, van Vliet T, Verhoef P, Zock PL and Katan MB. Effect of homocysteine-lowering nutrients on blood lipids: results from four randomised, placebo-controlled studies in healthy humans. PLoS Medicine 2005; 2:e135.
8. Schwab U, Torronen A, Toppinen L, Alfthan G, Saarinen M, Aro A and Uusitupa M. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine concentrations but does not affect body weight, body composition, or resting energy expenditure in human subjects. American Journal of Clinical Nutrition 2002;76:961–967.
9. Schwab U, Torronen A, Meririnne E, Saarinen M, Alfthan G, Aro A and Uusitupa M, 2006. Orally administered betaine has an acute and dose-dependent effect on serum betaine and plasma homocysteine concentrations in healthy humans. Journal of Nutrition 2006; 136: 34–38.
10. Schwab U, Alfthan G, Aro A and Uusitupa M, 2010. Long-term effect of betaine on risk factors associated with the metabolic syndrome in healthy subjects. European Journal of Clinical Nutrition 2011;65:70–76.
11. Steenge GR, Verhoef P, Katan MB. Betaine Supplementation Lowers Plasma Homocysteine in Healthy Men and Women. J. Nutr. 2003;133: 1291–1295.
12. Craig SAS. Betaine in human nutrition. Am J Clin Nutr. 2004;80:539–49
13. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to betaine and contribution to normal homocysteine metabolism (ID 4325) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2011;9(4):2052
14. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to an application concerning the use of betaine as a novel food in the EU. The EFSA Journal (2005) 191, 1–17.