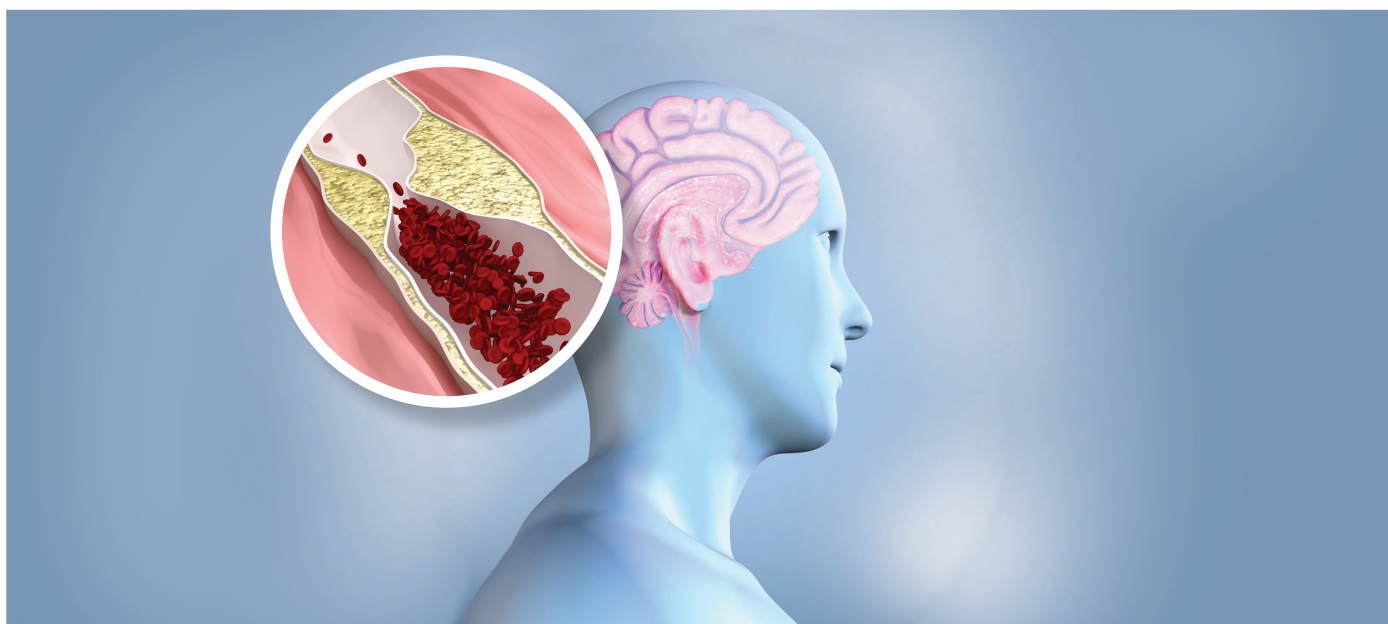


HOMOCYSTEINA



Ostatnie lata poszukiwań markera biochemicznego o znaczeniu prognostycznym i diagnostycznym dla różnorodnych zagrożeń organizmu wskazują na istotną rolę rutynowych oznaczeń homocysteiny (Hcy) w osoczu/surowicy. Przybywa zwolenników poglądu, że Hcy jest jednym z kluczowych parametrów, który niezrównoważony, jest czynnikiem etiologicznym wielu poważnych chorób, a do utrzymania jego prawidłowych stężeń wystarcza często utrzymanie prawidłowej diety¹. Przydatność kliniczna Hcy, po bardzo optymistycznych prognozach (początek lat 90-tych zeszłego wieku)², była następnie kwestionowana³. Obecnie toruje sobie drogę na nowo, i wydaje się, że tym razem skutecznie. Szacuje się, że co dziesiąty mieszkaniec Europy ma zbyt wysokie stężenie Hcy w surowicy. Podwyższony poziom Hcy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia, takich jak zawał mięśnia sercowego czy udar niedokrwienny mózgu. U kobiet ciężarnych hiperhomocysteinemia dodatkowo stanowi czynnik ryzyka nadciśnienia oraz wad cewy nerwowej u płodu¹. Podwyższony poziom Hcy występuje u osób z przewlekłą niewydolnością nerek, niedoczynnością tarczycy, różnymi typami nowotworów, niedokrwistością megaloblastyczną i złośliwą, schorzeniami wątroby, ale również u osób wykazujących niedobory żywieniowe, szczególnie z deficytem kwasu foliowego. Poziom Hcy zależy od poziomu witamin B₆ i B₁₂ oraz kwasu foliowego (inaczej witaminy B₉, lub kwas u listnego), stąd uważa się że kluczem do obniżania stężenia homocysteiny jest dieta bogata w te składniki.^{1,3,7}

Diagnostyczne zastosowanie oznaczeń Hcy w osoczu/surowicy

- Funkcjonalny marker niedoboru witaminy B₁₂. Ponieważ witamina B₁₂ jest kofaktorem przemiany metioniny w homocysteinę, prawidłowe stężenie osoczowej Hcy na czczo ma silną ujemną wartość predykcyjną dla wykluczenia deficytu witaminy B₁₂.
- Przesiewowy test dla homocystynurii, objawiającej się znaczną akumulacją w osoczu (typowo > 100 μmol/l) i w moczu Hcy i jej metabolitów, np. kompleksu Hcy-cysteina, o podłożu genetycznym (dziedziczny recesywnie niedobór CBS - beta syntazy cystationinowej lub defekt MS - syntaza metioninowa, wykorzystywany w diagnostyce noworodków).
- Niezależny wskaźnik ryzyka miażdżycy (arteriosklerozy) tętnic (uszkodzenie nabłonka, depozycja lipidów, włóknienie, wapnienie).^{4,5}
- Marker ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, CVD (ang. cardiovascular disease) i żyłnej choroby zakrzepowozatorowej, VTE (ang. venous thromboembolism), u osób w początkowej fazie choroby nie związanej z tradycyjnymi czynnikami ryzyka; u osób z niejasnym wywiadem rodzinnym, w początkowej lub ostrej fazie choroby.^{3,6,7}

Homocysteina może być parametrem diagnostycznym u osób, u których wykluczono zmiany poziomu homocysteiny uwarunkowane dziedzicznie lub nabyte z powodu czynników wtórnych.

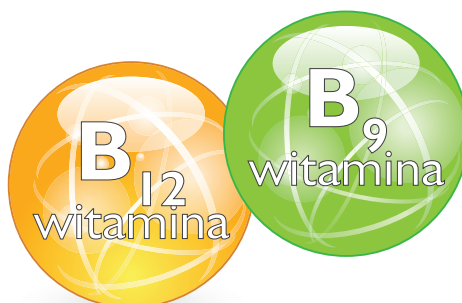
Przyczyny nieprawidłowego stężenia Hcy w osoczu³

Uwarunkowania dziedziczne*	Nabyte (wtórne) zmiany stężenia Hcy
<p>1. Niedobór CBS (beta syntazy cystationinowej) - najistotniejszy powód istotnego wzrostu stężenia Hcy w krwi: hiperhomocysteinemii (100 μmol/l) i klasycznej homocystinurii.</p> <p>2. Polimorfizm genu MTHFR (zamiana w pozycji 677 cytozyny - C w tymidynę - T) - najczęstszy powód łagodnego wzrostu Hcy w populacji ogólnej, zwłaszcza w przypadku granicznej podaży witamin z grupy B i kwasu foliowego. Homozygoty (TT) stanowią 1,5% populacji (wzrost stężenia Hcy do 25%); heterozygoty (CT), ok. 10% populacji.</p> <p>3. Uwarunkowania geograficzne - 10% wzrost u mieszkańców Indii Południowych i Kataru (uwarunkowania genetyczne i środowiskowe).²</p>	<p>1. Podeszły wiek.</p> <p>2. Płeć męska.</p> <p>3. Niedobór kwasu foliowego (witaminy B₉) i witamin grupy B: B₁₂, B₆, B₂.</p> <p>4. Stany chorobowe: nowotwory, niewydolność wątroby, toczeń rumieniowaty układowy (SLE), niedoczynność tarczycy, niewydolność nerek (oczyszczanie z aminokwasów), choroby zapalne jelit, atrofia żołądka z niedokwasotą (powodu zaburzeń wchłaniania), cukrzyca, choroby neuropsychiatryczne (również choroba Alzheimera), osteoporoza.</p> <p>5. Interakcje z lekami: fenytoiną, karbamazepiną, methotrexatem (wpływ na metabolizm kwasu foliowego), L-dopa, sulfonamidami, fibratami, środkami przeczyszczającymi, kwasem nikotynowym, tlenkiem azotu.</p> <p>6. Nadmierna konsumpcja alkoholu (przez nasilenie metabolizmu kwasu foliowego) i kawy.</p> <p>7. Palenie tytoniu.</p> <p>8. Niedobory estrogenów.</p> <p>9. Niedożywienie, brak ruchu.</p>

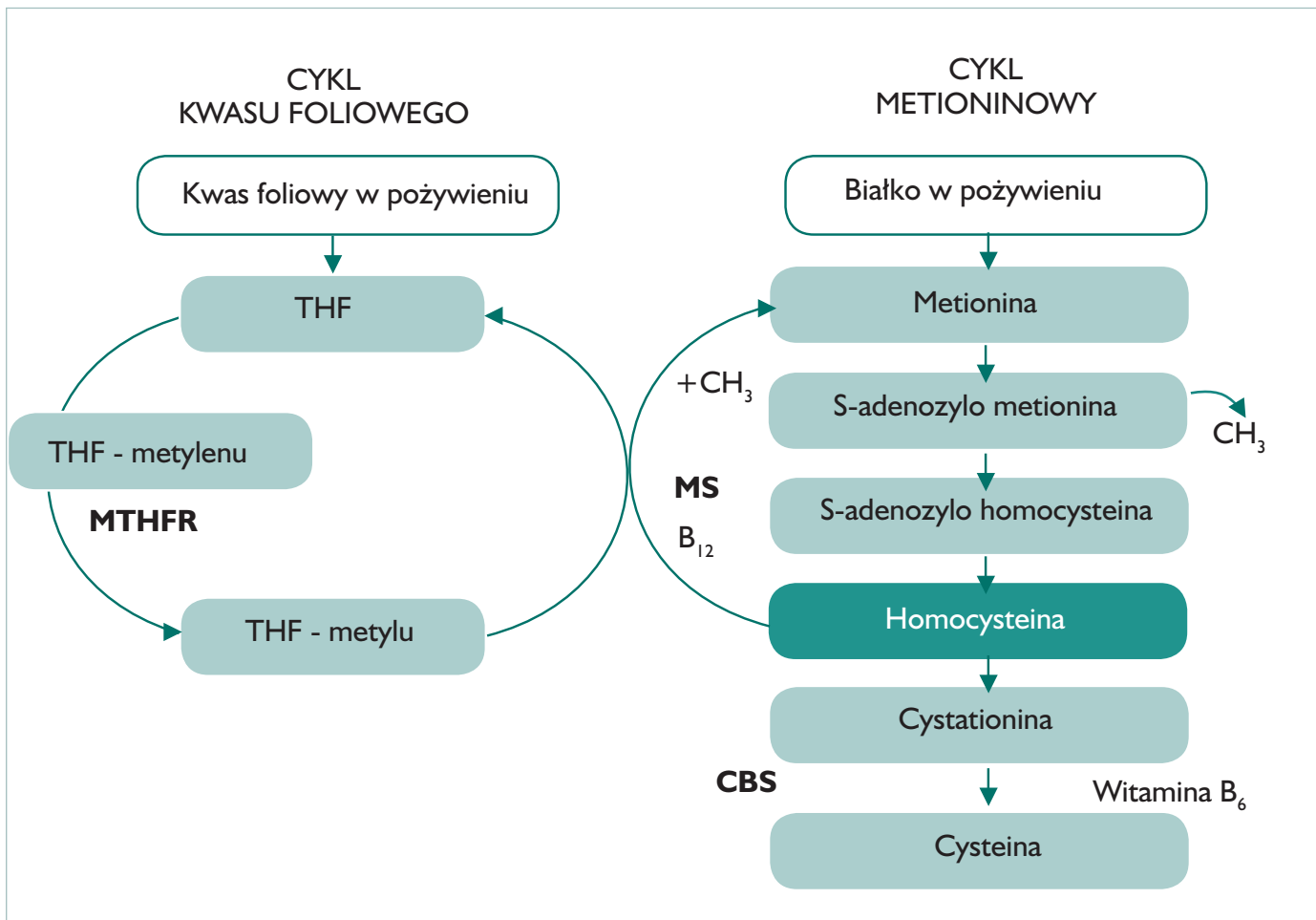
*Genetycznie uwarunkowane niedobory lub upośledzenie funkcji enzymów metabolizujących Hcy: beta syntazy cystationinowa CBS (rzadko), syntazy metioninowej (MS) i reduktazy metylenotetrahydrofolianowej, MTHFR (często).

Biochemiczne i fizjologiczne funkcje Hcy

Hcy jest aminokwasem nie wchodzącym w skład białek strukturalnych, będącym niezwykle ważnym metabolitem wewnątrzkomórkowego cyklu przemian metioniny, dostarczającego grup jednowęglowych (metylowe, metylenowe itd.) dla podstawowych procesów komórkowych. Cykl metioninowy sprzęgnięty jest z ściśle cyklem kwasu foliowego (wit. B₉), wytwarzającym inne źródło grup metylowych - tetrahydrofolian metylu, będący aktywną formą kwasu foliowego. Oba cykle uczestniczą w przemianach wspomnianych aminokwasów homocysteiny i metioniny, a także seryny, glicyny oraz histydyny. Prawidłowe funkcjonowanie wspomnianych cykli wykazuje zależność od stężenia witaminy B₁₂ i kwasu foliowego. Przykładowo, niedobór witaminy B₁₂ blokuje zużycie i recykling tetrahydrofolianu metylu, wywołując skutek analogiczny do skutku niedoboru kwasu foliowego, nawet, gdy kwas foliowy występuje w stężeniu prawidłowym. Ogólnie, nieprawidłowe stężenia Hcy wpływają na proces nowotworowy i starzenie się komórek (na aktywność wolnych rodników), na mechanizmy aterogenne (uszkodzenia tętnic, wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, intensyfikację stanów zapalnych i odczucia bólu, zaburzenia pracy mózgu).



Metabolizm homocysteiny - powiązania z kwasem foliowym i witaminami B₁₂ i B₆



Remetylacja (do metioniny):

MS*: syntaza metioninowa*
THF: tetrahydrofolian (FH4)
MTHFR*: reduktaza metylenotetrahydrofolianowa*

Transsulfuracja (do cysteiny)

CBS*: beta syntaza cystationinowa*

* Enzymy wpływające na metabolizm homocysteiny na skutek zaburzenia ich funkcji lub niedoboru uwarunkowanych genetycznie.

Wymogi analityczne - przyczyny fałszywego zawyżenia pomiarów stężenia Hcy w osoczu/surowicy¹

Specyfika pomiaru stężenia Hcy, metabolitu wewnątrzkomórkowego oznaczanego w osoczu, zależnego od rodzaju i obfitości diety, stawia określone wymagania. Dotyczą one:

- odpowiedniego przygotowania pacjenta - zachowania co najmniej 8 godzinnego postu przed pobraniem krwi, unikania wysoko białkowej diety bogatej w metioninę (dieta wegańska) - zawyżenie o 15%;
- uwzględnienia zawyżenia wyniku przez leki zawierające S-adenozylu-metioninę oraz interferencji innych leków (Tabela powyżej, punkt 5);

a także

- spełnienia odpowiednich wymogów preanalitycznych:
 - jak najszybszego oddzielenia surowicy od skrzepu, a osocza (heparynowego lub EDTA) od komórek krwi
- zachowania reżimu temperaturowego: pobierania krwi do schłodzonych probówek; jeżeli to możliwe, wirowania w wirówce z chłodzeniem do 1 godz. od momentu pobrania; przed wirowaniem przechowywania materiału w temp. 2-8°C; w przypadku transportu nieodwirowanej krwi przez kuriera, stosowania termosu dla zachowania temp. 2-8°C.

Wybrane piśmiennictwo:

1. Kraczkowska S., et al.: Podwyższenie stężenie homocysteiny we krwi jako wskaźnik zagrożenia zdrowia. *Biul. Wydz. Farm. AMW*, 2005, 3, 19-24
2. Clark R, et al.: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324:1149:55.
3. Campbell K. ed.: *Sonic Pathology Handbook*. Sonic Healthcare, 2014.
4. Schaffer A et al.: Results from a large prospective cohort study. *Thromb Res*. 2014; 134:288-93.
5. Pang X et al.: Homocysteine induces the expression of C - reactive protein via NMDAr-ROS-MAPK-NF- B signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2014; 236:73-81.
6. Ganguly P, Alam S,F: Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition Journal* 2015, 14:6
7. Clark R.: Homocysteine, B vitamins, and the risk of cardiovascular disease. *Clin. Chem*. 2011, 57, 1201-1202.

Kontakt z Działem Obsługi
Klienta DIAGNOSTYKI: