

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 kwasu listnego), stąd uważa się że kluczem do obniżania stężenia homocysteiny jest dieta bogata w te składniki.^{1,3,7}



2015, Wersja 1

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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, 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.

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*

1. **Niedobór CBS** (beta syntazy cystationinowej) - najistotniejszy powód istotnego wzrostu stężenia Hcy w krwi: hiperhomocysteinemii (100 mmol/l) i klasycznej homocystynurii.
2. **Polimorfizm genu MTHFR** (zamianaw 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.
3. **Uwarunkowania geograficzne** - 10% wzrost u mieszkańców Indii Południowych i Kataru (uwarunkowania genetycznej środowiskowe).²

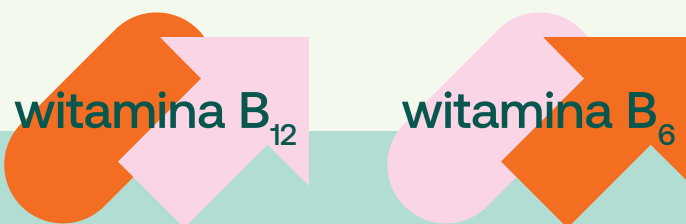
Nabyte (wtórne) zmiany stężenia Hcy

1. **Podeszły wiek.**
2. **Płeć męska.**
3. **Niedobory kwasu foliowego (witaminy B₉) i witamin z grupy B: B₁₂, B₆, B₂.**
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.
5. **Interakcje z lekami:** fenytoiną, karbamazepiną, methotrexatem (wpływ na metabolizm kwasu foliowego), L-dopa, sulfonamidami, fibratami, środkami przeczyszczającymi, kwasem nikotynowym, tlenkiem azotu.
6. **Nadmierna konsumpcja alkoholu** (przez nasilenie metabolizmu kwasu foliowego) i kawy.
7. **Palenie tytoniu.**
8. **Niedobory estrogenów.**
9. **Niedożywienie, brak ruchu.**

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

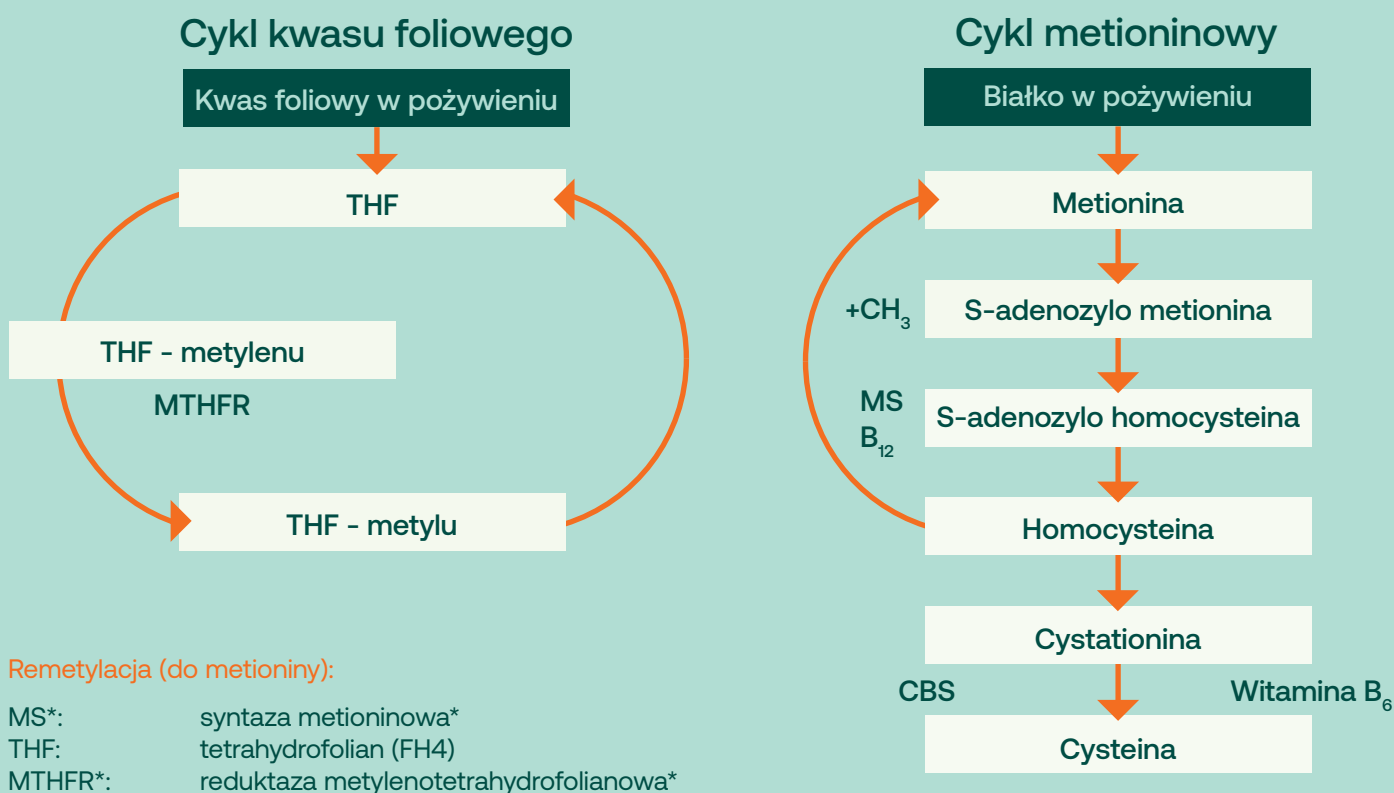
Biochemiczne i fizjologiczne funkcje Hcy

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 ściśle z 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 histydy. 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 aterosenne (uszkodzenia) tętnic, wykrzepianie wewnątrz naczyń, intensyfikację stanów zapalnych i odczuwanie 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*

Transulfuracja (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

Specyfikacja 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-adenozylometioninę oraz interakcji 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.

Pismienictwo:

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-κB 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 do Przedstawiciela Medycznego Diagnostyka S.A.

