

HOMOCYSTEINE -PREDICTOR OF PATHOLOGICAL CHANGES IN THE HUMAN BODY¹

Pr. Assist. Denitsa Trancheva MD, PhD

Department of Medical and Clinical Diagnostic Activities,

University of Ruse "Angel Kanchev",

Phone: 0888 342 616

E-mail: dtrancheva@uni-ruse.bg

Abstract: Homocysteine is a naturally occurring amino acid, a variant of cysteine. It differs from it in that it contains one additional methylene group. It is produced in the body as a byproduct of methylation, the process of making an essential protein called methionine. The metabolism of homocysteine depends on the levels of vitamin B12 and folic acid in the body. The reason for its increase can be a genetic defect, kidney damage, taking certain drugs, diabetes, rheumatoid arthritis, liver and kidney diseases, deficiency of vitamins B 12, folate and vit. B 6. Folic acid is one of the vitamins of group "B", which is necessary for the metabolism of homocysteine. In normally functioning cells, homocysteine is rapidly converted to other products. Vitamin B12, another B vitamin, helps keep folate in an active form, allowing it to keep homocysteine levels low. High levels of homocysteine are thought to increase the risk of coronary heart disease, increase the risk of death from cardiovascular disease, even more than other pathologically elevated indicators such as cholesterol and triglycerides, are associated with a higher risk of neurovascular disease, development of dementia, migraine, neurodevelopmental disabilities or epilepsy. According to world studies, it is accepted that homocysteine is a key clinical and laboratory indicator for proving the development of a disease, determining the health and longevity of a person.

Keywords: Homocysteine, Amino Acid, Predictor, Metabolism, Clinical-laboratory indicator.

ВЪВЕДЕНИЕ

Хомоцистеинът е природна сяросъдържаща аминокиселина и се установява в много малки количества в човешкото тяло. В здравите клетки хомоцистеинът бързо се превръща в други продукти. Метаболизира се по два основни пътя: реметилиране до метионин, процес изискващ фолиева киселина, витамин B12, витамин B2 и Цинк, и трансулфорирация – превръщане на хомоцистеина в други две важни аминокиселини: цистеин и таурин, като този процес също изисква витамин B6, витамин B2 и Цинк (Hermann, A., Guzel, S., 2021). Познаването на пътищата на метаболизиране на хомоцистеина изяснява причините за неговото повишение. Голям брой различни проучвания установяват, че намаления внос на витамините B6, фолиева киселина и B12 се свързва с повишеното ниво на хомоцистеин в плазмата. Високото ниво на този показател в човешкия организъм е рисков фактор за атеросклероза, сърдечно-съдови заболявания, мозъчно-съдова болест и венозен тромбоемболизъм, затова повишените нива на хомоцистеин освен като важен рисков фактор при оценка на сърдечно-съдовите заболявания, в последните години се свързват и с някои невродегенеративни, невропсихични заболявания, болестта на Алцхаймер, остеопорозата и други (<https://medipro.bg/homocysteine/>). Счита се, че хиперхомоцистеинемията е информативен показател за развитието на заболявания на сърдечно-съдовата система от общия холестерол, HDL и LDL. Хомоцистеинът уврежда стените на кръвоносните съдове. Холестеролът и калцият се отлагат върху увредената повърхност, като образуват атеросклеротична плака. Повишеното ниво на този маркер засилва образуването на тромби. Доказано е, че увеличаването на нивото на хомоцистеин в кръвта с 5 $\mu\text{mol/l}$ води до увеличаване на риска от атеросклеротични съдови лезии с 80% при жените и с 60% при мъжете. Повишаване на нивото на хомоцистеин в плазмата с 2,5 $\mu\text{mol/l}$, рискът от инфаркт на миокарда се увеличава с 10%, а рискът от инсулт с 20%. Повишените нива на

¹ Докладът е представен на пленарната сесия на 27 октомври 2023 в секция МКДД с оригинално заглавие на български език: ХОМОЦИСТЕИНЪТ- ПРЕДИКТОР ЗА ПАТОЛОГИЧНИ ПРОМЕНИ В ЧОВЕШКИЯ ОРГАНИЗЪМ.

хомоцистеин са силен предиктор за смъртност особено при хора с предшестващо сърдечно-съдово заболяване или съществуващи други рискови фактори (<https://bg.wdss.com.ua/homocistein>).

ИЗЛОЖЕНИЕ

Целта на проучването е да се докаже клиничното значение на хомоцистеина като категоричен рисков фактор за преждевременна коронарна болест на сърцето, мозъчен инсулт, тромбоемболизъм дори и сред хора, които са с нормални нива на общ холестерол.

Хомоцистеин-исторически аспекти

През 1932 г Butz и du Vigneaud установяват химическата структура на хомоцистеина-аминокиселина, която не участва в протеинния синтез и се образува чрез деметилиране на есенциалната аминокиселина метионин. Carson и Neil през 1962 г. за първи път откриват високо ниво на хомоцистеин в урината на деца с умствено изоставане, а Gibson и сътрудници през 1964 г. описват случай на артериална тромбоза при пациенти с високи нива на хомоцистеин в плазмата. През 1960 г. Килмър Маккъли наблюдава съдови увреждания при деца с наследствени заболявания, засягащи метаболизма на метионин (Abraham, J., Cho, L.2010). Той лекува осем годишно дете с рядкото вродено метаболитно заболяване хомоцистеинурия, протичаща с много високи стойности на плазмения хомоцистеин, преждевременна генерализирана атеросклероза, която довела до ранна смърт от сърдечно-съдов инцидент. Още тогава той предполага, че има връзка между високите нива на хомоцистеин и атеросклеротичните процеси и пръв поставя хипотезата, че това е валидно и за възрастни. Според тази негова хипотеза хомоцистеинът има пряк токсичен ефект върху съдовия ендотел и предизвиква увеличение на тромбоцитния растежен фактор (<https://medipro.bg/homocistein/>).

Хомоцистеин- предиктор за патологични промени в човешкия организъм

През последните години повишените кръвни нива на хомоцистеин се свързват категорично с повишен риск от преждевременна коронарна болест на сърцето, мозъчен инсулт и тромбоемболизъм, дори и сред хора, които са с нормални нива на холестерола. Счита се, че атерогенния му ефект се реализира по няколко пътя:

1. По пътя на прекисното окисление на липидите - хомоцистеинтиолактона се комбинира с LDL и формира агрегати, които се поглъщат от интималните макрофаги като стимулира превръщането им в пенести клетки.
2. Повлиява структурата на съдовете като подпомага пролиферацията на гладкомускулните клетки и фиброзирането (<https://medpedia.framar.bg/>).
3. Повишените нива на хомоцистеин може да активират възпалителни реакции, които да доведат до увеличаване миграцията на моноцитите в артериалната стена.
4. Променя вазомоториката и чрез повлияване на нивата продукция на азотен окис – мощен вазодилатор - подтиска продукцията му и се свързва с него.
5. Улеснява образуването на тромби особено в места с промени в съдовата стена – активира ф. XII и ф. V, подтиска активността на протеин C, който е естествен антикоагулант.
6. Супресира и глутатионпероксидазата, която е антиоксидантен фактор.

Различни мащабни проучвания в Съединените щати, Канада и Европа са свързани с това, как влияе понижаването на нивата на хомоцистеин върху честотата на сърдечните пристъпи и / или инсулти . Такова проучване например е направено сред пациенти, които са имали успешна ангиопластика и е установено, че с намаляване на нивата на хомоцистеин, значително намаляват случаите на големи сърдечно- съдови инциденти след ангиопластика. (<https://medipro.bg/homocistein/>).

Според данни от световната научна литература, съществува един ензим с ключово значение като основен регулатор на реакциите на клетъчно метилиране, които се извършват

в еукариотни и прокариотни организми. Това е S -аденозил-1-хомоцистеин хидролазата (SAHase), която има важна роля при разграждането и поддържането на хомоцистеина в нормални референтни граници в организма (Brzezinski, K. 2020). В свои публикации Rizzo и Lagana обобщават данни за връзката между хомоцистеин и омега-3 полиненаситени мастни киселини, със специален фокус върху мета-анализите на рандомизирани клинични проучвания. Авторите предполагат, че синергичното действие между полиненаситени мастни киселини и витамини от група „В“ играе ключова роля в регулирането на няколко метаболитни пътища на хомоцистеина и може да бъде от полза за вземане на ефективни решения относно здравето на пациентите (Rizzo, G., Laganà, A.2020).

Повишените плазмени нива на хомоцистеин се свързват и с различни мозъчно –съдови увреждания, невро-дегенеративни промени. Той е идентифициран като рисков фактор и за някои очни заболявания, като диабетна ретинопатия и свързана с възрастта дегенерация на макулата. Счита се, че това се дължи на оксидативния стрес при повишени нива на хомоцистеин, възпаление и епигенетични модификации, които водят до дисфункция на кръвно- ретиналната бариера (Tawfik, A. et al. 2020). В научната литература е докладвано и ролята на хомоцистеина за възникване на деменция, болестта на Алцхаймер, инсулт (Kovalska, M. et al. 2020).

Изследване на хомоцистеин и референтни граници

Изследването на хомоцистеин се използва за диагностициране на дефицит на витамин B12 и/или фолиева киселина, като признаците и симптомите на тези състояния първоначално са леко изразени и неспецифични. Нивата на хомоцистеин може да се повишат преди тестовите за B12 и фолат, и да покажат отклонения. Изследването на този клинично-лабораторен показател може да се препоръча и при пациенти с недोхранване, при възрастни хора, които често приемат по-малки дози витамин B12 чрез храната, както и при хора с непълноценно хранене, като например наркомани или алкохолици. Изследването на хомоцистеин се назначава и за проследяване на ефекта от проведеното лечение. Хомоцистеинът може да се назначи като част от скринингово изследване при хора с висок риск от инфаркт или инсулт, а също и при хора с фамилна анамнеза за исхемична болест на сърцето, но без други известни рискови фактори, като тютюнопушене, високо кръвно налягане или затлъстяване (<https://medpedia.framar.bg/>). Не на последно място нивата на хомоцистеин се проследяват при пациенти с вродена наследствена хиперхомоцистеинемия. Установява се генетичен дефицит на ензимите, включени в метаболизма на хомоцистеин – цистатионин бета-синтаза, метионин-синтаза и метилентетрахидрофолат редуктаза; Вродените ензимни дефекти водят до клинична изява на заболяването хомоцистеинурия: повишено излъчване на хомоцистеин с урината, екстремно високи стойности на този показател в кръвта $>100 \mu\text{mol/l}$ и прояви на: специфични очни симптоми (дислокация на очната леща, прогресивна миопия, катаракта, глаукома, атрофия на зрителния нерв), забавено умствено развитие, конвулсивни разстройства, поражението на костно-мускулната система (изкривяване на долната част на краката, деформация на гръдния кош, сколиоза, остеопороза), артериални и венозни тромбози, и др. Някои лекарства като: метотрексат, карбамазепин, фенитоин, антиконвулсанти и др., водят до нарушения в метаболизма на хомоцистеин и излъчването му от организма.

Референтните стойности за показателя хомоцистеин са в границите на $5 - 15 \mu\text{mol/l}$, но нерисковите нива трябва да са по-ниски: $9 - 10 \mu\text{mol/l}$. Мъжете имат по-високи концентрации на хомоцистеин в сравнение с жените, като нивата му показват тенденция за нарастване с напредване на възрастта и при двата пола. Това увеличение е средно с около 5% за всяка възрастова декада. Повишеният внос на храни богати на белтъчни води до увеличаване нивото на хомоцистеина, тези промени са преходни и нивата му се нормализират след 12-часово гладуване. Експериментално е установено, че диета, богата на метионин (яйца, месо, риба, колбаси, мляко, извара, т.е. главно животински продукти) и бедна на фолиева киселина и холин, води до повишение на хомоцистеина. Консумацията на чай и кафе повишава нивото на хомоцистеин с 20%. Холинът, фолиевата киселина, витамини от група В могат да понижат

хомоцистеиновите нива в човешкия организъм. Бременните жени имат по-ниски нива на хомоцистеин, обикновено около 5-6 $\mu\text{mol/l}$. Стойности над 10 $\mu\text{mol/l}$ се наблюдават рядко. Повишеният хомоцистеин по време на бременност се свързва с повишен риск от плацентарни съдови нарушения, прееклампсия, повтарящи се аборти, преждевременно раждане, ниско тегло на новороденото, абрупция на плацентата.

В повечето случаи дефицитът на витамин „В12“ се свързва с повишаване на плазмените нива на хомоцистеин и метилмалонова киселина, докато дефицитът на фолиева киселина се свързва само с повишени нива на хомоцистеин.

Когато резултатите от теста предполагат хомоцистеинурия, проби от чернодробна или кожна биопсия се изследват, за да се определи дали ензимът цистатионин бета -синтаза (CBS) присъства. Липсата на този ензим е най-честата причина за хомоцистеинурия. Могат да бъдат назначени генетични тестове за изследване на една или повече от най-честите генни мутации (<https://medpedia.framar.bg/>).

При изследването на хомоцистеин важно значение има правилната подготовка на пробите за анализ. Необходима е 12- часова хранителна пауза. Изследва се сутрин на гладно, без алкохол и тютюнопушене в деня на изследването, 15 дни без прием на витамини и хранителни добавки съдържащи В12 и фолиева киселина. Епруветката с гел- сепаратор се центрофугира след ретрахиране на съсирека и серумът се отделя в рамките на 15 мин. Несвоевременното сепариране на серума от формените елементи, води до артефактно завишаване стойностите на хомоцистеина (<https://medipro.bg/homotsistein/>)!

Лечение при високи нива на хомоцистеин

Различни изследвания доказват, че витаминната терапия намалява нивата на повишения хомоцистеин и води до намаляване на действителния риск за развитие на сърдечно-съдови увреждания, съществуват и други клинични изследвания, които намират, че приемането на витамини от групата „В“ е ефективно и като профилактика. По-оптимистични са резултатите от първичната профилактика, докато тези от вторичната превенция при пациенти, които вече са преболедували от миокарден инфаркт и инсулт показват негативни резултати. Според различни проучвания вторичната профилактика чрез комбинирането на фолиева киселина и вит. „В12“ ефективно понижава нивото на хомоцистеин, но това не оказва очаквания превантивен ефект. Заключение е, че редуцирането на плазмения хомоцистеин не предотвратява по-нататъшното развитие на неблагоприятни сърдечно-съдови събития у преживелите миокарден инфаркт и мозъчен инсулт. Различни автори обаче в свои проучвания изследват и препоръчват, докато се изчакват резултатите от лабораторните изследвания за нива на хомоцистеин, да се прилага хомоцистеин- понижаваща терапия, особено при лица с висок сърдечно-съдов риск. Независимо от липсата на консенсус, се счита, че лечението с витамини е показано ако плазменият хомоцистеин е $>15 \mu\text{mol/L}$. Препоръчва се дневен прием на фолиева киселина: 400-800 μg , витамин „В12“ - 500 μg и витамин „В6“: 25-100 mg. Този подход понижава показателя с 30% от изходното ниво. Консумацията на зелени листни зеленчуци, цитрусови плодове, бобови растения и пълнозърнести храни- богати на фолиева киселина, вит. „В6“ и „В12“, също оказва благоприятен ефект върху хиперхомоцистеинемията.

Ежедневната физическа активност понижава нивото на хомоцистеин в плазмата, което я прави позитивен фактор за добър контрол на хиперхомоцистеинемията (Abraham, J., Cho, L.2010).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последните години различни проучвания доказват, че високите нива на хомоцистеин се явяват рисков фактор за възникване на редица заболявания. Факторите, които предизвикват хиперхомоцистеинемия включват: дефицит на витамини B6, B12 и фолиева киселина; бъбречна недостатъчност; генетични варианти на ензимите в метаболизма на хомоцистеин. Високото ниво на този маркер се свързва с повишен риск за сърдечно-съдови и мозъчно-съдови инциденти, периферни артериални заболявания, и невродегенеративни промени. Суплементацията с витамини от групата „B“ понижава плазмения хомоцистеин. Продължават проучванията, за да се отговори на въпроса, дали суплементацията с витамини има профилактичен и предпазен ефект, и при пациенти, които вече са преживели миокарден инфаркт или мозъчен инсулт.

Бъдещите изследвания трябва да се насочат към популациите, които имат най-висок риск от развитие на хиперхомоцистеинемия – това са индивидите със сърдечно-съдова и невродегенеративна патология. Решаващо значение има и навлизането все повече на масспектрометричните измервания на нива на хомоцистеин, и заедно с това създаване на стандартизирани референтни граници, и утвърждаване на прицелни стойности за нуждите на профилактиката и лечението (<https://medipro.bg/homotsistein/>).

REFERENCES

Abraham, J., Cho, L. (2010). The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleve Clin J Med* 2010 77: 911-918.

Brzezinski, K. (2020). S-adenosyl-l-homocysteine Hydrolase: A Structural Perspective on the Enzyme with Two Rossmann-Fold Domains. *Biomolecules*.10:1682. doi: 10.3390/ biom10121682.

Hermann, A., Guzel, S. (2021). Homocysteine: Biochemistry, Molecular Biology and Role in Disease. *Biomolecules*. May; 11(5), doi: 10.3390/biom11050737.

Kovalska, M. et al. (2020). Effect of Methionine Diet on Time-Related Metabolic and Histopathological Changes of Rat Hippocampus in the Model of Global Brain Ischemia. *Biomolecules*. 10:1128. doi: 10.3390/biom10081128.

Rizzo, G., Laganà, A. (2020). The Link between Homocysteine and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid: Critical Appraisal and Future Directions. *Biomolecules*. 10:219. doi: 10.3390/biom10020219.

Tawfik, A. et al. (2020). Implication of Hyperhomocysteinemia in Blood Retinal Barrier (BRB) Dysfunction. *Biomolecules*. 10:1119. doi: 10.3390/biom10081119.

URL:

<https://bg.wdss.com.ua/>

<https://medpedia.framar.bg/>

<https://medipro.bg/homotsistein/>