

Hiperhomocysteinemia czy homocystynuria – *risk factor* czy choroba?

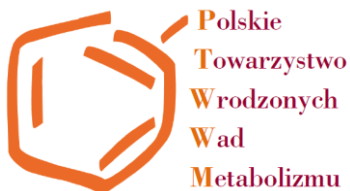
Jolanta Sykut-Cegielska

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Polskie Towarzystwo

Wrodzonych Wad Metabolizmu



www.edu-metgen.imid.med.pl

Przyczyny hiperhomocysteinemii

Hiperhomocysteinemia może być:

Pierwotna tj. związana z:

- **Czynnikami genetycznymi** (*najczęściej mutacje genu MTHFR, rzadsza homocystynuria klasyczna, deficyt syntazy metioniny, wrodzone zaburzenia metabolizmu cbl*)

Wtórna tj. związana z:

- **Niedoborami witamin** (*głównie **witaminy B₁₂**, witaminy B₆ i kwasu foliowego*)
- **Paleniem papierosów, nadużywanie alkoholu**
- **Niewydolnością nerek**
- **Zażywaniem niektórych leków** (*np. fibraty, metformina, statyny*)

Homocysteine Hypothesis for Atherothrombotic Cardiovascular Disease Not Validated

Sanjay Kaul, MD,*† Andrew A. Zadeh, MD,*† Prediman K. Shah, MD*†
Los Angeles, California

Homocysteine has been implicated in promoting atherosclerotic and thrombotic vascular disease. During the last decade, the utility of homocysteine in predicting risk for atherothrombotic vascular disease has been evaluated in several observational studies in a large number of patients. These studies show that the overall risk for vascular disease is small, with prospective, longitudinal studies reporting a weaker association between homocysteine and atherothrombotic vascular disease compared to retrospective case-control and cross-sectional studies. Furthermore, randomized controlled trials of homocysteine-lowering therapy have failed to prove a causal relationship. On the basis of these results, there is currently insufficient evidence to recommend routine screening and treatment of elevated homocysteine concentrations with folic acid and other vitamins to prevent atherothrombotic vascular disease. This review outlines the metabolism and pathophysiology of homocysteine, highlights the results of homocysteine observational and interventional trials, and presents areas of uncertainty and potential future work. (J Am Coll Cardiol 2006;48:914–23) © 2006 by the American College of Cardiology Foundation

homocysteine levels and cardiovascular risk. Results from long-term follow-up of the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study (18) demonstrate that low folate concentrations were associated with increased risk of CAD events independent of homocysteine concentrations. Therefore, homocysteine may be overrated as a causal risk factor for atherothrombotic vascular disease. Findings that tHcy levels typically rise after an acute vascular event in response to tissue damage or repair and remain elevated for months following the acute event (19,20) suggest that elevated homocysteine may be a “consequence” rather than a “cause” of vascular disease (20).

Table 2. Pathophysiologic Mechanisms Relating Homocysteine to Atherothrombosis

Atherogenesis

- Induces vascular inflammation via expression of TNF- α and iNOS
- Increases oxidative stress
- Induces DNA hypomethylation and gene expression for cell growth and differentiation
- Promotes the oxidation of low-density lipoprotein
- Enhances uptake of modified lipoproteins by macrophages
- Induces endothelial dysfunction via increased oxidant stress, increased ADMA, increased inflammation, and decreased bioavailability of NO
- Promotes lipid accumulation via induction of HMG-CoA reductase
- Stimulates vascular smooth muscle cell (VSMC) DNA synthesis and proliferation
- Directly toxic to endothelial cells

Thrombogenesis

- Induces tissue factor activity
- Promotes leukocyte-endothelial interactions via MCP-1 and IL-8 expression
- Enhances endothelial-cell-associated factor V activity
- Impairs inactivation of factor Va by activated protein C
- Inhibits the binding of antithrombin III to the endothelium
- Reduces endothelial binding sites for tissue plasminogen activator
- Enhances binding of lipoprotein (a) to fibrin
- Decreases cell surface thrombomodulin and protein-C activation
- Increases platelet aggregation

ADMA = asymmetric dimethylarginine; HMG-CoA = 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA; IL = interleukin; iNOS = inducible nitric acid synthase; MCP = monocyte chemoattractant protein; NO = nitric oxide; VSMC = vascular smooth muscle cell.

STANOWISKO EKSPERTÓW



Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2017
tom 2, nr 5, strony 234–238
Copyright © 2017 Via Medica
ISSN 2451–0122

Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka i Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników w sprawie zlecania i interpretacji wyników badań pod kątem wariantów genetycznych w genie MTHFR

MTHFR genetic testing: Recommendations of the Polish Society of
Gynecologists and Obstetricians and the Polish Human Genetics Society

Hanna Moczulska, Karolina Pesz, Agnieszka Gach, Maciej Borowiec, Piotr Sieroszewski,
Maria Sąsiadek*, Lucjusz Jakubowski*, Mirosław Wielgość*

*Autorzy wnieśli równy wkład merytoryczny w opracowanie artykułu

Uważa się, że aktywność reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianowej może być umiarkowanie obniżona w przypadkach powszechnie występujących wariantów polimorficznych c.665C>T [znany dotychczas jako c.677C>T] i c.1298A>C w genie *MTHFR* (NM_005957). Są one szczególnie częste u przedstawicieli rasy białej, kaukaskiej, w tym także w Polsce, sięgając nawet 50% populacji ogólnej, nieco rzadsze u rasy żółtej, a najrzadziej występują u osób rasy czarnej — do 22% [2]. Pamiętając o reprezentowaniu każdego genu przez jego dwa allele, polimorfizmy te albo nie występują u konkretnej osoby, albo stwierdzone są w układzie heterozygotycznym (polimorfizm tylko w jednym allelu), homozygotycznym (polimorfizm w obu allelach), a także pod postacią złożonych heterozygot (jeden z ww. polimorfizmów w jednym allelu i drugi w allelu drugim). Biorąc po uwagę różne

Na podstawie analizy dostępnych wyników badań naukowych oraz rekomendacji i wytycznych w tym zakresie zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników stwierdza, że ocena wariantów polimorficznych genu *MTHFR* ma małą wartość predykcyjną w diagnostyce przeprowadzanej pod kątem przyczyn nawracających poronień, ryzyka urodzenia się dziecka z wadą rozwojową ośrodkowego układu nerwowego (mózgu, rdzenia kręgowego), aberracjami chromosomowymi, w tym z zespołem Downa, ryzyka wystąpienia zakrzepicy w obrębie naczyń żylnych, w tym żył głębokich, udarów niedokrwiennych mózgu, choroby wieńcowej, wybranych typów chorób afektywnych, zaburzeń rozwoju psychosomatycznego i niepełnosprawności intelektualnej lub niektórych chorób nowotworowych [3–6]. Nie stwierdzono

Na podstawie analizy dostępnych wyników badań naukowych oraz rekomendacji i wytycznych w tym zakresie zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników stwierdza, że ocena wariantów polimorficznych genu *MTHFR* ma małą wartość predykcyjną w diagnostyce przeprowadzanej pod kątem przyczyn

także wystarczająco udokumentowanej korelacji między omawianymi polimorfizmami genu *MTHFR* a poziomami homocysteiny zmienionymi w stopniu uzasadniającym branie ich pod uwagę w etiopatogenezie ww. zaburzeń lub stanów chorobowych.

możliwego niepełnosprawności interakcyjnej lub nie-
których chorób nowotworowych [3–6]. Nie stwierdzono

W związku z tym eksperci obu Towarzystw, biorąc pod uwagę agresywną reklamę na rynku komercyjnych świadczeń diagnostycznych oraz wątpliwości natury merytorycznej, stwierdzają, co następuje:

1. badania wariantów c.665C>T [c.677C>T] i c.1298A>C genu *MTHFR* nie znajdują uzasadnienia w diagnostyce przyczyn nawracających poronień, niezależnie od stopnia zaawansowania ciąży, w którym doszło do tego rodzaju powikłań;
2. badania ww. wariantów nie znajdują uzasadnienia w diagnostyce mającej na celu ocenę ryzyka wystąpienia u potomstwa wad rozwojowych ośrodkowego układu nerwowego (mózgu i/lub cewy nerwowej), a także innych wad rozwojowych;
3. u kobiet planujących posiadanie potomstwa celem ograniczenia ryzyka wystąpienia wad ośrodkowego układu nerwowego należy zastosować standardową profilaktyczną dawkę kwasu foliowego 0,4 mg/dobę, niezależnie od braku lub obecności wariantów polimorficznych c.665C>T [c.677C>T] i/lub c.1298A>C w genie *MTHFR*, jeśli badanie takie było wykonane;
4. w profilaktyce wystąpienia wad ośrodkowego układu nerwowego u płodu można również zastosować łącznie z kwasem foliowym jego aktywne metabolity, niezależnie od braku lub obecności wariantów poli-

polimorficznych c.665C>T [c.677C>T] i/lub c.1298A>C w genie *MTHFR*;

5. w prewencji wad ośrodkowego układu nerwowego u kobiet, które wcześniej urodziły dziecko z taką wadą, należy zastosować większą dawkę kwasu foliowego w wysokości 4–5 mg (na rynku najczęściej dostępne tabletki a 5 mg) z możliwością zastosowania aktywnych metabolitów kwasu foliowego, niezależnie od braku lub obecności wariantów polimorficznych c.665C>T [c.677C>T] i/lub c.A1298C w genie *MTHFR*, jeśli badanie takie zostało wykonane;
6. badania wariantów c.665C>T [c.677C>T] i c.1298A>C genu *MTHFR* nie znajdują uzasadnienia w diagnostyce dziedzicznych trombofilii;
7. u pacjentek, u których wcześniej stwierdzono obecność wariantów polimorficznych c.665C>T [c.677C>T] i/lub c.1298A>C w genie *MTHFR*, ale nie obserwowano klinicznych objawów trombofilii, nie należy zalecać leczenia przeciwzakrzepowego (heparyn drobnocząsteczkowych czy kwasu acetylosalicylowego);
8. nie należy zlecać analizy wariantów polimorficznych c.665C>T [c.677C>T] i c.1298A>C genu *MTHFR* pod kątem predyspozycji do chorób nowotworowych.

Table 4. Summary of Recommendations for Screening and Treatment of Elevated Homocysteine*

Screening

- Routine screening not yet recommended
- Screening may be advisable in individuals who
 - Manifest disease out of proportion to the traditional risk factors
 - Have a family history of premature atherosclerotic disease

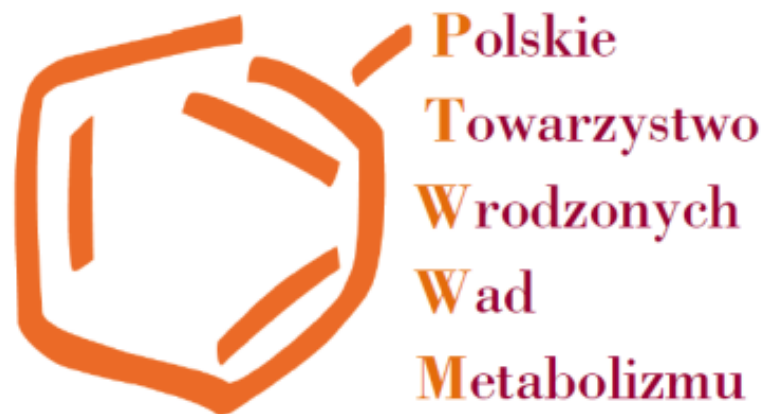
Measurement

- Plasma (or serum) total homocysteine, fasting or post-methionine load (more sensitive)
- Blood samples must be processed quickly (<1 h at room temperature, <8 h on ice)
- Enzymatic or immunologic assays more practical than chromatographic assays
- Standardization required to minimize variation among laboratories
- Normal range—5 to 15 $\mu\text{mol/l}$ (12 $\mu\text{mol/l}$ as upper limit with folate fortification)

Treatment

- Routine treatment with vitamin supplements not yet recommended
- Diet rich in folate and B vitamins encouraged
- Treatment with folate (0.5 to 5 mg) and vitamin B₁₂ (0.5 to 1 mg) may be beneficial in high-risk patients
- Therapeutic target in high-risk individuals <10 $\mu\text{mol/l}$ (U.S.), <13–15 $\mu\text{mol/l}$ (EU)
- Vitamin B₁₂ status should be determined before starting therapy

*The recommendations are based on a European Expert Panel (9), The American Heart Association Science Advisory Statement (48), the U.S. Preventive Services Task Force (49), and the American College of Cardiology Foundation Complementary Medicine Expert Consensus Document (50).



Dziękuję za uwagę

- *Projekt POWER*
„Choroby genetycznie uwarunkowane – edukacja i diagnostyka”
- **Patomechanizm wrodzonych zaburzeń metabolizmu aminokwasów siarkowych**
- **10-12.02.2021 *on line***