

SKRZYPEK, Mateusz, WARZYSZAK, Paweł, MAŁEK, Róża, MILCZEK, Maria, ŻOŁYNIAK, Wojciech, TOMASIK, Mikołaj, HAWRANIK, Izabela, NISKI, Szymon, ŻABA, Ziemowit & LISOWSKA, Aleksandra. Pathological conditions associated with hyperhomocysteinemia. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(2):222-228. eISSN 2391-8306. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.02.032> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41392> <https://zenodo.org/record/7502077>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 14.12.2022. Revised: 21.12.2022. Accepted: 03.01.2023.

Pathological conditions associated with hyperhomocysteinemia

Mateusz Skrzypek

Uniwersytet Rzeszowski, Kolegium Nauk Medycznych

Aleja Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów

0000-0001-6767-3144

<https://orcid.org/0000-0001-6767-3144>

mati.skrzypek@gmail.com

Paweł Warzyszak

1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie

Aleje Raławickie 23, 20-049 Lublin

0000-0003-2023-7980

<https://orcid.org/0000-0003-2023-7980>

warzyszakpawel@gmail.com

Róża Małek

1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie

Aleje Raławickie 23, 20-049 Lublin

0000-0003-3606-0067

<https://orcid.org/0000-0003-3606-0067>

rozamalek192@gmail.com

Maria Milczek

1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie

Aleje Raławickie 23, 20-049 Lublin

0000-0002-4204-5632

<https://orcid.org/0000-0002-4204-5632>

Maria@milczek.com

Wojciech Żołyński

Centrum Medyczne w Łąncucie Sp. z o.o.

Ignacego Paderewskiego 5, 37-100 Łącut

0000-0002-3709-4018

<https://orcid.org/0000-0002-3709-4018>

wojtesk995@gmail.com

Mikołaj Tomasiak

1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie

Aleje Raławickie 23, 20-049 Lublin

0000-0002-5489-0059

<https://orcid.org/0000-0002-5489-0059>

mikolajt97@gmail.com

Izabela Hawranik

1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie

Aleje Raławickie 23, 20-049 Lublin

0000-0002-7329-8595

<https://orcid.org/0000-0002-7329-8595>

hawranik14@gmail.com

Szymon Niski

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Najświętszej Maryi Panny w Częstochowie
Polskiego Czerwonego Krzyża 7, 42-200 Częstochowa
0000-0001-6295-5783

<https://orcid.org/0000-0001-6295-5783>

szymonniski96@gmail.com

Ziemowit Żaba

1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie
Aleje Raławickie 23, 20-049 Lublin
0000-0001-9476-1166

<https://orcid.org/0000-0001-9476-1166>

piast753@gmail.com

Aleksandra Lisowska

Uniwersytet Medyczny w Lublinie
0000-0003-0009-8995

<https://orcid.org/0000-0003-0009-8995>

alisowska8@wp.pl

Abstract

The effect of excessive homocysteine concentration in human blood, on the cells and tissues of the body is very complex. The effect associated with the induction of oxidative stress and disruption of the biochemical balance of the intracellular space has a negative impact on the physiology of cells and the regularity of their functioning by changing their metabolism. This may result in the formation and development of atherosclerotic lesions, disorders in the coagulation system leading to thrombosis and, consequently, embolism, pathological changes in the central nervous system, which may translate into the formation of mental disorders, neurodegenerative diseases, depression and dementia. In addition, hyperhomocysteinemia affects the possible pathologies and complications of pregnancy associated with them, as well as the implications for fetal development if its aforementioned condition. The work presented here outlines the mechanisms that determine the formation of the aforementioned disease entities as a result of too much homocysteine and the clinical significance of these relationships. With the development of science and the increasing number of publications related to the impact of hyperhomocysteinemia on diverse disease entities, there are voices suggesting the inclusion of studies on homocysteine concentrations in body fluids in screening as risk factors for the development of these diseases or using them for their control and treatment.

Keywords: "homocysteine"; „hyperhomocysteinemia”; „pathogenesis”; „diseases”; „thrombosis”.

Wprowadzenie:

Homocysteina jest niebiałkowym aminokwasem sulfhydrylowym powstającym w przebiegu metabolizmu metioniny. Do jej odkrycia doszło w XX wieku, w wyniku badań prowadzonych przez du Vigneauda, natomiast w tym okresie nie była ona podmiotem rozległych badań [1]. Dopiero po upływie trzech dekad badacze Carso i Neil powiązali ogólne zaburzenia rozwoju, powstawanie miażdżycy tętnic oraz translokację soczewki u dzieci, z podwyższonym stężeniem związków pokrewnych homocysteinie w moczu badanych dzieci. Pod koniec lat sześćdziesiątych XX wieku McCully opublikował pracę, w której stwierdzono wysoką hiperhomocysteinemię u pacjentów z bardzo zaawansowanymi zmianami miażdżycowymi, co rzuciło światło na istnienie patogenicznego powiązania aterogenezy z hiperhomocysteinemią [2]. Wraz upływem lat kolejni badacze dowodzili korelacje podwyższonej zawartości homocysteiny we krwi z rozwojem wielu chorób układu sercowo-naczyniowego takich jak; zakrzepica żylna, zatorowość miażdżycy tętnic. Wykazano również że hiperhomocysteinemia występuje również w rozwoju i przebiegu osteoporozy, zaburzeń psychicznych, zmian kostnych, choroby Alzheimera oraz chorób nowotworowych [3].

Za jedną z przyczyn hiperhomocysteinemii uznają się niedobór kwasu foliowego, kobalaminy oraz witaminy B6, co sprawia że podstawową metodą leczenia tego stanu jest suplementacja wyżej wspomnianych witamin. Również niektóre mutacje genów związanych z metabolizmem metioniny oraz wymienionych witamin z grupy B mogą stanowić przyczynę podwyższonego stężenia homocysteiny we krwi [4]. Dodatkowo przyczyną tego stanu mogą być choroby takie jak przewlekła niewydolność nerek, cukrzyca lub niedoczynność tarczycy oraz stosowanie związków chemicznych stosowanych w celach farmakologicznych takich jak chociażby leki przeciwpadaczkowe i statyny [5].

Niniejsza praca ma na celu omówienie korelacji pomiędzy podwyższonym stężeniem homocysteiny we krwi, a rozwojem i przebiegiem heterogennych jednostek chorobowych.

Przemiany metaboliczne homocysteiny:

Metabolizm homocysteiny jest ściśle związany z metabolizmem metioniny. We krwi homocysteina występuje w postaci związanej z białkami jak i w postaci niezwiązanej (wolnej), w osoczu ulega utlenieniu do homocystyny (dwie połączone homocysteiny) oraz w postaci dwusiarczku mieszanego (homocysteina połączona z cysteiną). W obrębie komórki homocysteina podlega przemianie do metioniny w wyniku remetylacji lub alternatywnie może zostać przekształcona do cysteiny w reakcji transsulfuracji[6]. Remetylacja zachodzi w dwóch oddzielnych szlakach metabolicznych z udziałem różnych enzymów. w pierwszym wariantcie metylację przeprowadza syntaza metioniny, której to kofaktorem jest witamina B12, natomiast donorem grupy metylowej w tej reakcji jest 5-metylotetrahydrofolian powstający jako produkt redukcji 5,10-metylotetrahydrofolianu przez reduktazę metylenotetrahydrofolianu (MTHFR). W drugim szlaku metabolicznym związanym z remetylacją, grupa metylowa jest odłączana od betainy, a reakcję katalizując metylotransferaza betaina-homocysteina. Ten tor metaboliczny ma mniejszy udział w remetylacji homocysteiny. W reakcji transsulfuracji homocysteina ulega przemianie przez syntazę cystationiny (CBS) do cystationiny, a pochodna witaminy B6 (5-fosforan pirydoksalu) stanowi kluczowy kofaktor niezbędny do zajścia tej reakcji[7].

W przypadku nadmiaru metioniny metabolizm homocysteiny w głównej mierze opiera się o szlak transsulfuracji, natomiast w sytuacji obniżonego stężenia metioniny w komórce homocysteina ulega przekształceniu w metioninę w wyniku remetylacji[8].

Prawidłowa homocysteinemia i rodzaje hiperhomocysteinemii:

Stężenie homocysteiny we krwi w zakresie 5-12 $\mu\text{mol/l}$ stanowi wartość prawidłową. W sytuacji gdy stężenie homocysteiny przewyższa 12 $\mu\text{mol/l}$, ale nie przekracza 30 $\mu\text{mol/l}$ mowa o hiperhomocysteinemii łagodnej, umiarkowanej do wartości 100 $\mu\text{mol/l}$ oraz ciężkiej jeśli ta wartość wyniesie więcej niż 100 $\mu\text{mol/l}$ [9].

Przyczyny prowadzące do hiperhomocysteinemii:

Procesy metaboliczne dotyczące homocysteiny w dużym stopniu są zależne od wcześniej wspomnianych witamin z grupy B, w związku z czym ich niedobór, lub zaburzony metabolizm stanowi jedną z podstawowych przyczyn zjawiska hiperhomocysteinemii[10]. Do niedoboru kwasu foliowego (B11) dochodzi częściej niż witaminy B12 oraz B6. Niedostateczna podaż jest najprostszą przyczyną możliwego niedoboru każdej z wymienionych witamin, chociażby w przebiegu restrykcyjnych diet, które wykluczają spożywanie produktów bogatych w te substancje. Choroby nowotworowe prowadzące do stanu niedożywienia mogą wywierać analogiczny efekt. Wiele chorób o zróżnicowanej etiologii może wpływać na zaburzenie ich wchłaniania. Najczęściej są to schorzenia układu pokarmowego takie jak: przewlekłe zapalenie jelit (o różnej etiologii), choroba Addisona-Biermera, długotrwałe zakażenie *Helicobacter pylori*, uszkodzenie wątroby, alkoholizm (upośledzenie wchłaniania B11, B12 oraz B6) i w wyniku nadmiernej ich utraty w wyniku leczenia nerko zastępczego[11]. Środki farmakologiczne również mogą wpływać na obniżenie stężenia wyżej wymienionych witamin w ten sposób pośrednio wpływając na zwiększenie stężenia homocysteiny w osoczu np. metotreksat (obniżenie wchłaniania kwasu foliowego), metformina (obniżenie wchłaniania kobalaminy, doustne środki antykoncepcyjne lub cyklosporyna (obniżenie wchłaniania B6)[12].

Nieprawidłowości dotyczące budowy genów, kodujących enzymy szlaków metabolicznych homocysteiny mogą warunkować ograniczenie ich funkcjonalności i wpłynąć na obniżenie ich powinowactwa do substratu, co może bezpośrednio przełożyć się na upośledzenie metabolizmu homocysteiny powodując tym zwiększenie jej zawartości w organizmie[13]. Zmiany te najczęściej dotyczą genów CBS oraz MTHFR, których sklasyfikowano kilkanaście różnych wariantów dla każdego z nich. Hiperhomocysteinemia najczęściej występuje w przypadku osób będących homozygotami dla wspomnianych genów, u osobników heterozygotycznych nie zaobserwowano tego typu zależności w sytuacji braku dodatkowych czynników mogących mieć wpływ na podwyższone stężenie homocysteiny we krwi[14]. Gen CBS zlokalizowany jest na chromosomie 21q22.3, a jego uszkodzenie najczęściej jest spowodowane transycją tyminy na cytozynę 883 nukleotydu. Osoby będące homozygotami są narażone na wystąpienie ciężkiej hiperhomocysteinemii, w wyniku której dochodzi do rozwoju choroby mogącej objawiać się chorobami sercowo-naczyniowymi we wczesnym wieku, padaczką, osteoporozą, zaburzeniami psychicznymi, przemieszczeniem soczewki oraz jaskrą. Pojawiają się również symptomy opóźnionego rozwoju umysłowego[15]. Defekty dotyczące genu MTHFR mającego locus na chromosomie 1p36.3 są zróżnicowane i w zależności od typu mutacji dotyczącego tego genu mogą powodować różne objawy kliniczne oraz choroby takie jak: zakrzepica żył głębokich i zaburzenia neurologiczne. Są one również czynnikiem predysponującym do powstawania raka jelita grubego, zespołu Downa, rozszczepu kręgosłupa i ostrej białaczki limfo blastycznej[16].

Fizjologiczne hiperhomocysteinemia występuje u osób: w ciąży, po intensywnym wysiłku fizycznym, ze zwiększoną masą mięśniową i starszych (szczególnie kobiet po menopauzie)[17].

Chorobotwórcze działanie homocysteiny:

Jednym z istotniejszych zagadnień związanych z obecnością zbyt dużej ilości homocysteiny we krwi jest jej wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Wiele czynników, na które wpływa mają kluczowe znaczenie w mechanizmie rozwoju zakrzepicy oraz arterosklerozy. Nie istnieje prosty obraz patomechanizmu miażdżycy spowodowanej wpływem homocysteiny, proces ten ma charakter złożony. Homocysteina wpływa na obniżenie aktywności enzymów wewnątrzkomórkowych takich jak np. peroksydaza glutationu oraz dysmutaza ponadtlenkowa, w ten sposób zaburzając procesy neutralizujące produkty rozpadu nadtlenu lipidowych. Znacznie ogranicza to możliwości obrony antyoksydacyjnej komórki zaburzając ich funkcjonalność. We krwi homocysteina ulega utlenieniu, co generuje dodatkowy stres oksydacyjny w postaci nadtlenu wodoru oraz rodników tlenowych, które mogą powodować patologiczne zmiany komórek endotelium oraz oksydację lipoprotein o niskiej gęstości[18]. Za pośrednictwem homocysteiny może dochodzić do uszkodzenia błony wewnętrznej komórek śródbłonka w wyniku przyspieszonego niszczenia włókien elastynowych, co przekłada się na intensyfikację procesów prowadzących wapnienia oraz włóknienia ścian endotelium. W modelu opartym na hodowli komórkowej dostrzeżono istotny związek pomiędzy homocysteina, a nadmiernym rozrostem komórek mięśniówki naczyń krwionośnych oraz intensyfikację wytwarzania i syntezy kolagenu w tych komórkach co predysponuje do powstawania zmian o charakterze miażdżycowym[19].

W kontekście oddziaływań pomiędzy homocysteina, a układem krzepnięcia wielu autorów przypisuje jej cechy prozakrzepowe. Hiperhomocysteinemia ma wpływ na wiele różnych czynników związanych z procesami krzepnięcia wpływając na pobudzenie tego procesu zarówno na poziomie kaskady krzepnięcia, budowy śródbłonka oraz płytek krwi. Badania *in vitro* wykazały wpływ homocysteiny na: aktywację czynnika V, zaburzenie aktywacji białka C, hamowanie przyłączania tkankowego aktywatora plazminogenu i zmniejszenie wytwarzania tlenku azotu przez śródbłonek naczyń. Większość wspomnianych efektów zostało wywołanych pod wpływem znacznie wyższych stężeń homocysteiny niż te osiągnęte nawet w osoczu osób z ciężką postacią hiperhomocysteinemii, co wskazuje na potrzebę dalszych badań aby zweryfikować czy podobne następstwa mogą występować *in vivo*[20]. Inne badania wskazują na zaburzenie w funkcjonowaniu płytek krwi indukowane obecnością homocysteiny, polegające na nasileniu syntezy tromboksanu A₂ oraz zahamowaniu powstawania EDRF (Endothelium-derived relaxing factor) i PGI₂, co potęguje efekt proagregacyjny i nasila przyleganie płytek krwi do śródbłonka naczyń krwionośnych[21].

Zjawiska neurodegeneracyjne oparte o wpływ homocysteiny mają charakter złożony. Wiele z nich pokrywa się z tymi wcześniej wymienionymi, ponieważ zarówno zakrzepica jak i zmiany miażdżycowe mogą zaburzać przepływ krwi w OUN, co skutkować może zaburzeniem metabolizmu tkanki nerwowej, w konsekwencji doprowadzać do zaburzenia pracy i funkcjonowania neuronów[22]. We wspomnianej tkance homocysteina i jej metabolity pełnią funkcję analogiczną do neuroprzekazników wywierających pobudzający efekt na receptory NMDA (N-metylo-D-asparaginianowe), których patologiczne pobudzenie powoduje napływ jonów wapnia do przestrzeni wewnątrzkomórkowej neuronów, co zaburza przemiany metaboliczne w komórce i doprowadza do powstawania reaktywnych form tlenu oraz indukuje apoptozę i procesy nekrotyczne komórek. Zwiększenie stężenia wapnia w komórce ma również wpływ na hamowanie procesu fosforylacji oksydacyjnej, co wpływa na ograniczenie powstawania ATP. Brak podstawowego nośnika energii w komórce ogranicza pracę ATPazy Na⁺/K⁺, co destabilizuje pracę neuronu, zaburzając utrzymywanie przez niego odpowiedniego potencjału błonowego. Ten efekt skutkuje zaburzeniem przekazywania impulsów nerwowych w OUN i ogranicza odpowiedź komórek na czynniki zewnętrzne mogące doprowadzić do ich uszkodzenia[23]. Inni badacze przypisują homocysteinie prozapalny wpływ na komórki układu immunologicznego. Zwiększa ona produkcję cytokin odpowiedzialnych za powstawanie stanu zapalnego, pobudzających komórki immunologiczne. W modelach zwierzęcych w tkance nerwowej oraz komórkach śródbłonka dochodzi do nadprodukcji TNF, IL-6, IL-1, IL-12, molekuł agregacyjnych oraz metaloproteinaz. Poznano również procesy związane z przyłączaniem się homocysteiny do aminowych końców białek co indukowało powstawanie nowych epitopów, przeciwko którym możliwe jest wytworzenie przed układ odpornościowy autoprzeciwiał[24].

Znaczenie kliniczne hiperhomocysteinemii:

Homocysteina jest bardzo obiecującym parametrem prognostycznym. Jej podwyższone stężenie we krwi może świadczyć o zwiększonym prawdopodobieństwie zachorowania na różne jednostki chorobowe oraz może być pomocna jako dodatkowe badanie umożliwiające obserwacje zmian zachodzących w organizmie w przebiegu tych chorób. W badaniach pacjentów, którzy są poddawani hemodializie w leczeniu schyłkowej choroby nerek wykazano że u ponad 80% z nich stężenie homocysteiny w ich osoczu przekraczało 95% centyl w odniesieniu do próby kontrolnej[25]. Hiperhomocysteinemia wyraźnie zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania choroby naczyniowej. Wiele publikacji wyraźnie wskazuje na korelację tego stanu z powstawaniem zmian miażdżycowych, a w konsekwencji może prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu. Stampfer i wsp. w swojej pracy wykazali że u pacjentów z hiperhomocysteinemią powyżej 15,8 μmol/l ryzyko zawału mięśnia sercowego (nie uwzględniając innych czynników) ulega potrojeniu[26]. Inne badania udowodniły że obniżenie stężenia homocysteiny w wyniku odpowiednio dobranej terapii koreluje ze

znacznym spadkiem prawdopodobieństwa wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, zakrzepicy żył głębokich oraz zawału serca w badanej kohorcie. Dochodziło również do hamowania progresji powstawania zmian miażdżycowych[27].

Wiele badań wskazują również na występowanie podwyższonego stężenia homocysteiny we krwi u chorych z demencją, u których stwierdzono zespół Alzheimerera. Istnieją badania prowadzone na kohorcie większej niż 1000 osób, które sugerują że wzrost homocysteiny o 5 $\mu\text{mol/l}$ zwiększa ryzyko rozwinięcia choroby Alzheimerera o 40%. Może również mieć to wpływ na progresję zjawiska demencji oraz innych chorób otępiennych. Inne badania wykazały że u osób z hiperhomocysteinemią dochodzi do pogorszenia psychomotoryki i sprawności zapamiętywania, dodatkowo może mieć wpływ na występowanie u pacjentów schizofrenii lub zaostrzenie objawów u pacjentów chorych[28].

Hiperhomocysteinemia wpływa na powstawanie implikacji w trakcie ciąży, zaburza jej przebieg w konsekwencji może doprowadzić do powstania wad rozwojowych u płodu w wyniku jego nieprawidłowego rozwoju. U kobiet rzadko stężenie homocysteiny we krwi przekracza 10 $\mu\text{mol/l}$, natomiast jeśli tak się dzieje to nawet niewielkie zwiększenie jej stężenia może wpływać na: niską masę urodzeniową płodu, nieprawidłowości związane z krążeniem łożyskowym, bardzo wczesne poronienia lub przedterminowy poród. Patologiczne stężenie homocysteiny u matki może wpływać również na powstawanie wad wrodzonych u dzieci. W wielu publikacjach mowa w takich sytuacjach o możliwości wystąpienia u dzieci np. wad w budowie układu nerwowego, nieprawidłowości związane z tkanką kostną budującą aparat ruchu płodu, rozszczep wargi lub podniebienia oraz trisomia 21 chromosomu (zespół Downa). Stąd też uzasadniona jest suplementacja u kobiet w ciąży witamin z grupy B, głównie kwasu foliowego, kobalaminy oraz witaminy B6[29]. Hiperhomocysteinemia może również dotyczyć płodu. W takiej sytuacji istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia u niego wad rozwojowych i różnego rodzaju zaburzeń takich jak m. in.; przemieszczenie lub wypadanie soczewki, powikłania układu naczyniowego, padaczka, niedorozwój psychiczny, upośledzenie umysłowe oraz nieprawidłowości w budowie kości[30]. Dzieci, u których występują mutacje w układzie homozygotycznym związane z enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm homocysteiny wspomniane nieprawidłowości występują znacznie częściej w odniesieniu do dzieci bez nieprawidłowych alleli oraz heterozygot. Z tego względu, w niektórych krajach pojawiła się dyskusja odnośnie wprowadzenia rutynowych badań genetycznych u płodu umożliwiających wykluczenie tego typu wad genetycznych w celu zapobiegnięcia wystąpienia ich powikłań. Również uznają się za stosowne badanie nowo narodzonych dzieci w kierunku niedoborów kwasu foliowego i B1, co umożliwia ograniczenie wystąpienia u nich zmian związanych z niedostateczną ilością tych substancji w organizmie noworodków[31].

Możliwości leczenia:

Leczenie hiperhomocysteinemii najczęściej opiera się o suplementację kwasu foliowego, kobalaminy i witaminy B6 w celu uniknięcia wystąpienia ich niedoboru co w większości przypadków stanowi podstawową przyczynę podwyższenia zawartości homocysteiny we krwi. Sytuacje, w których hiperhomocysteinemia spowodowana jest inną przypadłością terapia związana jest z leczeniem choroby podstawowej lub wykluczenia czynników, które mogą ją powodować np. farmaceutyków obniżających stężenie wyżej wymienionych witamin lub wpływających na metabolizm homocysteiny. Jeśli przyczyny są genetyczne leczenie ma charakter objawowy i skupia się na zminimalizowaniu i ograniczeniu negatywnego wpływu zbyt wysokiego stężenia homocysteiny na organizm pacjenta. Aktualnie leczenie hiperhomocysteinemii jest bardzo intensywnie badane i daje duże nadzieje na rozwój terapii mających na celu zapobieganie skutkom nadmiernej zawartości homocysteiny we krwi[32].

Podsumowanie:

Hiperhomocysteinemia może prowadzić do powstawania i rozwoju wielu jednostek chorobowych, a aktualna wiedza i metody zapobiegania i leczenia hiperhomocysteinemii umożliwiają zapobieganie tym procesom. Pręźnie rozwijająca się technologia i metody oznaczania stężenia homocysteiny w płynach ustrojowych sprawiają że w przyszłości możemy być świadkami znacznego postępu związanego z wykorzystaniem tego parametru w profilaktyce i leczeniu wielu zróżnicowanych chorób. Należy jednak pamiętać że hiperhomocysteinemia nie jest stanem, który bezpośrednio świadczy o stanie klinicznym pacjenta i nie pozwala na konkretną diagnozę, a raczej stanowi dodatkowy, pomocniczy parametr stosowany w medycynie.

Disclosures: no disclosures

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Bibliografia:

- [1] Cattaneo M. (2001). Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Lipids*, 36 Suppl, S13–S26. <https://doi.org/10.1007/s11745-001-0677-9>
- [2] Nygård, O., Vollset, S. E., Refsum, H., Stensvold, I., Tverdal, A., Nordrehaug, J. E., Ueland, M., & Kvåle, G. (1995). Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*, 274(19), 1526–1533. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530190040032>
- [3] Lussier-Cacan, S., Xhignesse, M., Piolot, A., Selhub, J., Davignon, J., & Genest, J., Jr (1996). Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. *The American journal of clinical nutrition*, 64(4), 587–593. <https://doi.org/10.1093/ajcn/64.4.587>
- [4] Selhub, J., Jacques, P. F., Wilson, P. W., Rush, D., & Rosenberg, I. H. (1993). Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*, 270(22), 2693–2698. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510220049033>
- [5] Seshadri, S., Beiser, A., Selhub, J., Jacques, P. F., Rosenberg, I. H., D'Agostino, R. B., Wilson, P. W., & Wolf, P. A. (2002). Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*, 346(7), 476–483. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011613>
- [6] Finkelstein J. D. (1990). Methionine metabolism in mammals. *The Journal of nutritional biochemistry*, 1(5), 228–237. [https://doi.org/10.1016/0955-2863\(90\)90070-2](https://doi.org/10.1016/0955-2863(90)90070-2)
- [7] Storch, K. J., Wagner, D. A., Burke, J. F., & Young, V. R. (1990). [1-13C; methyl-2H3]methionine kinetics in humans: methionine conservation and cystine sparing. *The American journal of physiology*, 258(5 Pt 1), E790–E798. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1990.258.5.E790>
- [8] Carmel, R., Green, R., Jacobsen, D. W., Rasmussen, K., Florea, M., & Azen, C. (1999). Serum cobalamin, homocysteine, and methylmalonic acid concentrations in a multiethnic elderly population: ethnic and sex differences in cobalamin and metabolite abnormalities. *The American journal of clinical nutrition*, 70(5), 904–910. <https://doi.org/10.1093/ajcn/70.5.904>
- [9] Robinson, K., Gupta, A., Dennis, V., Arheart, K., Chaudhary, D., Green, R., Vigo, P., Mayer, E. L., Selhub, J., Kutner, M., & Jacobsen, D. W. (1996). Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation*, 94(11), 2743–2748. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.11.2743>
- [10] Cravo, M. L., Glória, L. M., Selhub, J., Nadeau, M. R., Camilo, M. E., Resende, M. P., Cardoso, J. N., Leitão, C. N., & Mira, F. C. (1996). Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *The American journal of clinical nutrition*, 63(2), 220–224. <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.2.220>
- [11] Ubbink, J. B., Vermaak, W. J., van der Merwe, A., Becker, P. J., Delport, R., & Potgieter, H. C. (1994). Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *The Journal of nutrition*, 124(10), 1927–1933. <https://doi.org/10.1093/jn/124.10.1927>
- [12] Moustapha, A., Gupta, A., Robinson, K., Arheart, K., Jacobsen, D. W., Schreiber, M. J., & Dennis, V. W. (1999). Prevalence and determinants of hyperhomocysteinemia in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney international*, 55(4), 1470–1475. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00378.x>
- [13] Lilien, M., Duran, M., Van Hoeck, K., Poll-The, B. T., & Schröder, C. (1999). Hyperhomocyst(e)inaemia in children with chronic renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 14(2), 366–368. <https://doi.org/10.1093/ndt/14.2.366>
- [14] van der Put, N. M., Steegers-Theunissen, R. P., Frosst, P., Trijbels, F. J., Eskes, T. K., van den Heuvel, L. P., Mariman, E. C., den Heyer, M., Rozen, R., & Blom, H. J. (1995). Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet (London, England)*, 346(8982), 1070–1071. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91743-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91743-8)
- [15] Qi, Z., Hoffman, G., Kurtycz, D., & Yu, J. (2003). Prevalence of the C677T substitution of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in Wisconsin. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 5(6), 458–459. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000095001.12570.a8>
- [16] Liew, S. C., & Gupta, E. D. (2015). Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *European journal of medical genetics*, 58(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.10.004>
- [17] de Bree, A., Verschuren, W. M., Blom, H. J., & Kromhout, D. (2001). Lifestyle factors and plasma homocysteine concentrations in a general population sample. *American journal of epidemiology*, 154(2), 150–154. <https://doi.org/10.1093/aje/154.2.150>
- [18] van den Kommer, T. N., Dik, M. G., Comijs, H. C., Jonker, C., & Deeg, D. J. (2010). Homocysteine and inflammation: predictors of cognitive decline in older persons?. *Neurobiology of aging*, 31(10), 1700–1709. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.009>

- [19]Fermo, I., Viganò D'Angelo, S., Paroni, R., Mazzola, G., Calori, G., & D'Angelo, A. (1995). Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease. *Annals of internal medicine*, 123(10), 747–753. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-10-199511150-00002>
- [20]Evans, R. W., Shaten, B. J., Hempel, J. D., Cutler, J. A., & Kuller, L. H. (1997). Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 17(10), 1947–1953. <https://doi.org/10.1161/01.atv.17.10.1947>
- [21]Verhoef, P., Hennekens, C. H., Malinow, M. R., Kok, F. J., Willett, W. C., & Stampfer, M. J. (1994). A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of ischemic stroke. *Stroke*, 25(10), 1924–1930. <https://doi.org/10.1161/01.str.25.10.1924>
- [22]Zou, C. G., Zhao, Y. S., Gao, S. Y., Li, S. D., Cao, X. Z., Zhang, M., & Zhang, K. Q. (2010). Homocysteine promotes proliferation and activation of microglia. *Neurobiology of aging*, 31(12), 2069–2079. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.11.007>
- [23]Zylberstein, D. E., Lissner, L., Björkelund, C., Mehlig, K., Thelle, D. S., Gustafson, D., Ostling, S., Waern, M., Guo, X., & Skoog, I. (2011). Midlife homocysteine and late-life dementia in women. A prospective population study. *Neurobiology of aging*, 32(3), 380–386. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.02.024>
- [24]Seshadri, S., Wolf, P. A., Beiser, A. S., Selhub, J., Au, R., Jacques, P. F., Yoshita, M., Rosenberg, I. H., D'Agostino, R. B., & DeCarli, C. (2008). Association of plasma total homocysteine levels with subclinical brain injury: cerebral volumes, white matter hyperintensity, and silent brain infarcts at volumetric magnetic resonance imaging in the Framingham Offspring Study. *Archives of neurology*, 65(5), 642–649. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.5.642>
- [25]Jamison, R. L., Hartigan, P., Kaufman, J. S., Goldfarb, D. S., Warren, S. R., Guarino, P. D., Gaziano, J. M., & Veterans Affairs Site Investigators (2007). Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 298(10), 1163–1170. <https://doi.org/10.1001/jama.298.10.1163>
- [26]Stampfer, M. J., & Willett, W. C. (1993). Homocysteine and marginal vitamin deficiency. The importance of adequate vitamin intake. *JAMA*, 270(22), 2726–2727.
- [27]den Heijer, M., Koster, T., Blom, H. J., Bos, G. M., Briet, E., Reitsma, P. H., Vandenbroucke, J. P., & Rosendaal, F. R. (1996). Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *The New England journal of medicine*, 334(12), 759–762. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603213341203>
- [28]Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Martelli, M., Servadei, L., Brunetti, N., Porcellini, E., & Licastro, F. (2005). Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *The American journal of clinical nutrition*, 82(3), 636–643. <https://doi.org/10.1093/ajcn.82.3.636>
- [29]Rosenblatt, D. S., & Whitehead, V. M. (1999). Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children. *Seminars in hematology*, 36(1), 19–34.
- [30]Walker, M. C., Smith, G. N., Perkins, S. L., Keely, E. J., & Garner, P. R. (1999). Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 180(3 Pt 1), 660–664. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70269-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70269-3)
- [31]Dai, C., Fei, Y., Li, J., Shi, Y., & Yang, X. (2021). A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications. *BioMed research international*, 2021, 6652231. <https://doi.org/10.1155/2021/6652231>
- [32]Maron, B. A., & Loscalzo, J. (2009). The treatment of hyperhomocysteinemia. *Annual review of medicine*, 60, 39–54. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.041807.123308>