

Laboratorinė medicina.
2010, t. 12, Nr. 1(45), p. 25–30.

Homocisteino koncentracija sveikų vaikų kraujo serume

Rimantė Čerkauskienė¹
Odilija Rudzevičienė¹
Valerija Jablonskienė²
Aina Beržinytė¹

Santrauka

Lietuvoje, kaip ir visame pasaulyje, didėja sergamumas širdies ir kraujagyslių ligomis (ŠKL), kurios gali prasidėti jau vaikystėje. Didesnė homocisteino koncentracija randama vaikams, kurių tėvas, senelis ar dėdė mirė nuo ankstyvos išeminės širdies ligos. Tik nedaugelyje šalių nustatytos sveikų vaikų homocisteino koncentracijos amžiaus ir lyties normos, pastebėti rasiniai ir etniniai skirtumai. Lietuvoje tokių tyrimų neatlikta, todėl šio darbo tikslas buvo nustatyti sveikų Lietuvos vaikų homocisteino koncentraciją kraujyje ir įvertinti jos priklausomybę nuo amžiaus ir lyties.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Ištirta 70 sveikų Lietuvos vaikų (32 mergaičių ir 38 berniukų) homocisteino koncentracija kraujo serume. Vaikų amžius buvo nuo 2 mėnesių iki 17 metų (amžiaus vidurkis $6,4 \pm 2,8$ metų). Bendrasis homocisteino kiekis tirtas imunofermenitiniu spektrofotometriniu būdu, prieš tai kraujo serumą tuoj pat atskyrus nuo kraujo ląstelių, centrifuguojant bandinius 10 minučių 3000 apsisukimų per minutę greičiu.

Rezultatai. Bendrojo homocisteino kiekio kraujo serume reikšmės vaikams nuo 0 iki 17 metų yra $8,16 \pm 2,58$ mol/l (ribos nuo 4,86 iki 16,40 mol/l). Mažiausių vaikų (0,2–3 metų) HC koncentracija serume skyrėsi nuo vyresnių (4–17 metų) vaikų ($p < 0,05$). Nustatėme tiesioginį ryšį tarp vaikų amžiaus ir homocisteino koncentracijos kraujyje ($n = 70$, $r = 0,4$, $p = 0,0002$). Sveikų mergaičių ($n = 32$) ir berniukų ($n = 38$) homocisteino koncentracijos serume nesiskyrė visose amžiaus grupėse – jos buvo atitinkamai $8,18 \pm 2,34$ ($4,37$ – $14,20$) mol/l ir $8,14 \pm 2,79$ ($4,17$ – $16,40$) mol/l. Šešių vaikų (8,6 %) kraujyje homocisteino koncentracija buvo didesnė negu 95 % pagal homocisteino pasiskirstymą kraujyje.

Išvados. Pirma kartą Lietuvoje ištyrėme sveikų vaikų homocisteino koncentraciją kraujo serume. Patvirtinome, kad amžius yra reikšmingas veiksnys, lemiantis homocisteino koncentraciją sveikų vaikų kraujyje. Beveik dešimtdaliui vaikų radome padidėjusį homocisteino kiekį daugiau negu 95 %. Siekiant nustatyti homocisteino koncentracijos ryšį su kitais širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais mūsų regiono vaikams, reikia atlikti daugiau tyrimų.

Reikšminiai žodžiai: homocisteinas, amžius, lytis, sveiki vaikai.

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinika

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Fiziologijos, biochemijos ir laboratorinės medicinos katedra

Adresas susirašinti:

Rimantė Čerkauskienė
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinika,
Santariškių g. 4, Vilnius
Tel. 272 0429
El. paštas: rimantec@yahoo.com

ĮVADAS

Lietuvoje, kaip ir visame pasaulyje, didėja sergamumas širdies ir kraujagyslių ligomis (ŠKL), kurios gali prasidėti jau vaikystėje. Europos kardiologų draugija Lietuvą priskiria prie didelės

kardiovaskulinės rizikos šalių. Lietuvoje širdies ir kraujagyslių ligų situacija blogesnė negu daugumoje Europos Sąjungos valstybių, mirštamumas nuo šių ligų yra didžiausias Europoje. Kasmet nustatoma vidutiniškai po 16 000 insulto ir 7 000 miokardo infarkto atvejų, šis skaičius nuolat didėja [1].

Rūkymas, nutukimas, padidėjęs kraujospūdis, hiperlipidemija, cukrinis diabetas, mažas fizinis aktyvumas, amžius, vyriškoji lytis – gerai žinomi ŠKL rizikos veiksniai, tačiau pastaruoju metu pasaulyje aktyviai ieškoma naujų rizikos veiksnių. Daugybė retrospektyviųjų ir perspektyviųjų tyrimų įrodo, kad net ir vidutinė hiperhomocisteinemija (10 mol/l) yra nepriklausomas giliųjų venų trombozės [2–4], širdies ligų ir aterosklerozės [5, 6] rizikos veiksnys. Rastas homocisteino (HC) ryšys su kraujo plazmos lipidais: bendruoju cholesteroliu, DTL, MTL cholesteroliu, [7]. Ryšio tarp homocisteino koncentracijos ir ŠKL rizikos tyrimų metaanalizė parodė, kad plazmos HC padidėjimas 5 mol/l prilygsta bendrojo cholesterolio padidėjimui 0,5 mmol/l [8]. Jeigu HC koncentracija kraujo plazmoje padidėja daugiau negu 12 mol/l, širdies infarkto, smegenų ir periferinių kraujagyslių trombozų tikimybė išauga du kartus [9]. Vienas iš veiksnių, lemiančių smegenų bei širdies ir kraujagyslių tromboembolines ligas kūdikiams ir vaikams, yra hiperhomocisteinemija [10–12]. Literatūros duomenimis, padidėjęs HC kiekis vaikams ir jauniems suaugusiems yra susijęs su ankstyva širdies ir kraujagyslių liga. Didesnė HC koncentracija nustatoma vaikams, kurių tėvas, senelis ar dėdė mirė nuo ankstyvos išeminės širdies ligos [13–16].

Homocisteinas – sieros turinti, iš metionino susidariusi aminorūgštis, kurios koncentracija kraujyje kontroliuojama dviem metaboliniais keliais: 1) remetilavimo metioniną, dalyvaujant dviem fermentams – metionin-sintazei (MS), kuriai kaip kofaktorius reikalingas vitaminas B₁₂, ir nuo folatų priklausomai metilentetrahidrofolato reduktazei (MTHFR) [6], 2) transulfuravimo į cisteiną, katalizuojant nuo vitamino B₆ priklausomam fermentui cistationin-sintazei. Padidėjusį HC kiekį kraujyje (hiperhomocisteinemija) gali sukelti genetiniai defektai, skydliaukės funkcijos sutrikimai arba mitybos veiksniai (vitamino B₁₂ bei folio rūgšties trūkumas maiste).

Apie padidėjusios HC koncentracijos reikšmę dažniausiai sprendžiama iš suaugusiųjų klinikinių ir epidemiologinių tyrimų. Deja, trūksta tyrimų, atliktų su vaikais, ypač mažais. Homocisteino normos vaikams nėra aiškiai apibrėžtos dėl skirtingos tyrimų metodikos, etninių ir mitybos skirtumų [13].

Nustačius hiperhomocisteinemiją vaikams, ypač turintiems širdies ir kraujagyslių ligomis sergančių giminių,

1 lentelė. Vaikų (n = 70) pasiskirstymas pagal amžių ir lytį
Table 1. Distribution of children (n = 70) according age and sex

Vaiko lytis	I grupė 2 mėn.–3 metų (n = 24)	II grupė 4–14 metų (n = 30)	III grupė 15–17 metų (n = 16)
Mergaitės			
n	11	17	6
% iš amžiaus grupės	34,4	53	19
% iš visos grupės	16	24,3	9
Berniukai			
n	15	13	10
% iš amžiaus grupės	39,5	34,2	26,3
% iš visos grupės	21,4	18,6	14,3

naičių, HC koncentraciją galima sumažinti papildant vaiko mitybą vitaminais B₁₂ ir folio rūgštimi [17, 13].

DARBO TIKSLAS

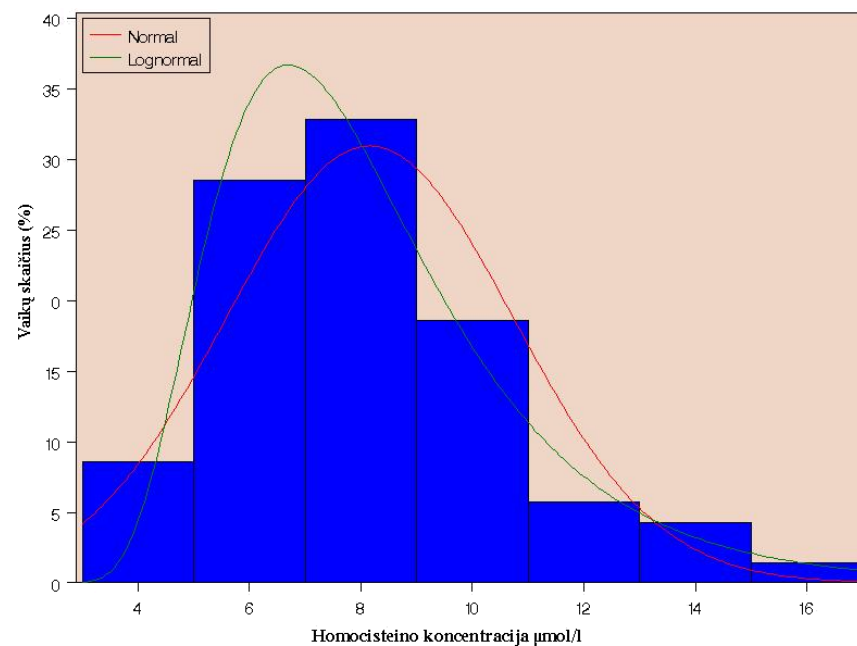
Ištirti grupės sveikų Lietuvos vaikų homocisteino koncentraciją kraujo serume ir įvertinti jo priklausomybę nuo amžiaus ir lyties.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Tiriamieji. Tyrimas atliktas Vilniaus universiteto Vaikų ligoninėje. Buvo ištirta 70 sveikų 2 mėnesių–17 metų amžiaus vaikų, nesergančių jokia inkstų, sisteminė, paveldima, metabolinė, širdies, sąnarių ar piktybine liga.

Šiam tyrimui gautas Lietuvos biotikos komiteto leidimas (2005-07-15 Nr. 42) vykdyti biomedicininį homocisteino tyrimą.

Metodai. HC koncentracija ištirta naudojant kraujo serumą (surinktą nevalgius, užšaldytą ir laikomą –82 C temperatūroje), likusį nuo rutininių tyrimų. Bendrasis homocisteino kiekis tirtas imunofermentiniu spektrofotometriniu būdu (reagentai „Axis-Shield AS“, „Bio Rad Laboratories“, Oslo, Norvegija), prieš tai kraujo serumą tuoj pat atskyrus nuo kraujo ląstelių, centrifuguojant mėginius 10 minučių 3000 apsisukimų per minutę greičiu. Sveikų vaikų bendrojo homocisteino koncentraciją tyrėme Rostoko (Vokietija) universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės chemijos ir patologinės biochemijos instituto centrinėje laboratorijoje, vadovaujamoje prof. P. Schuff-Werner.



1 pav. Homocisteino pasiskirstymas sveikų vaikų kraujo serume
Vidutinė koncentracija 8,16 ± 2,58 mol/l

Fig. 1. Distribution of serum homocysteine concentration in healthy children
Mean concentration 8.16 ± 2.58 mol/l

Statistinė analizė atlikta statistikos programų paketu SAS. Duomenų skirstinio normalumas patikrintas Kolmogorovo–Smirnovu testu, grupių homogeniškumas – ANOVA (vienfaktorinės analizės) testu. Duomenys nurodyti absoliučiaja ir procentine verte, apskaičiuojant vidurkius, standartinius nuokrypius. Normaliai pasiskirsčiusių nepriklausomų imčių biocheminių ir klinikinių rodiklių skirtumai tarp lyginamųjų grupių vertinti Studento t testu. Jei skirstinys buvo nenormalus, naudotasi Mano–Whitne'o kriterijumi.

Kintamųjų ryšiams nustatyti skaičiuotas Pearsono koreliacijos koeficientas. Amžiaus įtaka homocisteino koncentracijai vertinta pasitelkiant paprastąją tiesinę regresinę analizę. Statistinėms hipotezėms tikrinti reikšmingumo lygmuo pasirinktas 0,05.

REZULTATAI

Ištyrėme septyniasdešimties sveikų 2 mėnesių–17 metų (amžiaus vidurkis $6,4 \pm 2,8$ metų) vaikų homocisteino koncentraciją kraujo serume. Tyri-me dalyvavo 32 mergaitės ir 38 berniukai. Vaikus pagal amžių suskirstėme į tris grupes (1 lentelė). HC koncentracijos pasiskirstymas kraujo serume parodytas 1 paveiksle. Šešių vaikų (8,6 %) kraujyje rastas HC koncentracijos kiekis buvo didesnis negu 95 % pagal HC pasiskirstymą kraujyje.

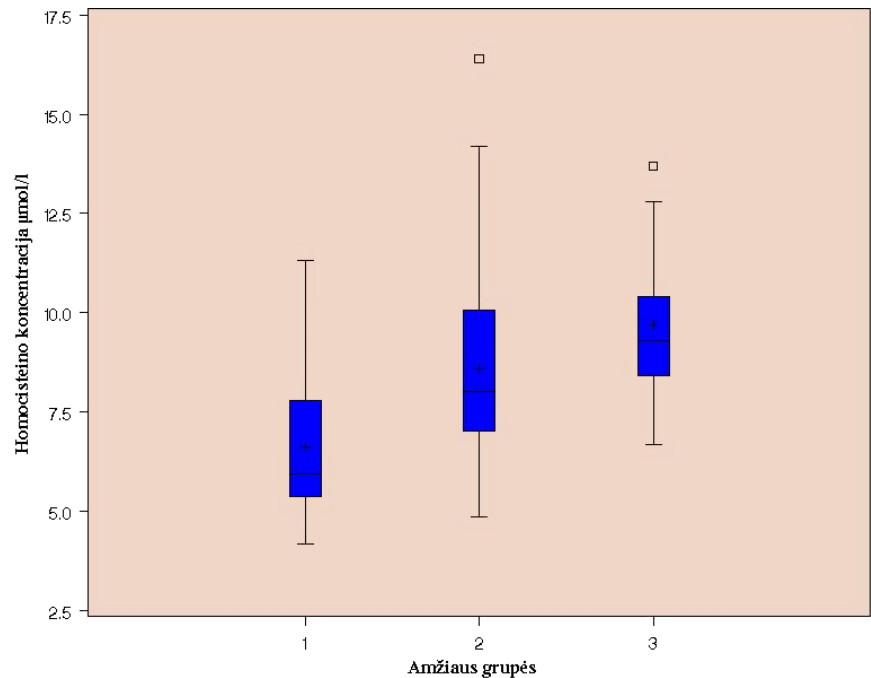
Nustatytos bendrojo homocisteino kiekio kraujo serume reikšmės kiekvienoje amžiaus grupėje (2 lentelė). Mažiausių I grupės vaikų HC koncentracija serume skyrėsi nuo vyresniųjų II ir III grupės vaikų ($p < 0,05$). Tarp II ir III grupės vaikų reikšmingo HC koncentracijos skirtumo nebuvo (2 pav.).

Regresinės analizės metodu nustatėme tiesioginį ryšį ($n = 70$, $r = 0,4$, $p = 0,0002$) tarp vaikų amžiaus ir HC kiekio kraujyje (3 pav.).

Sveikų mergaičių ($n=32$) ir berniukų ($n=38$) HC kiekis serume nesiskyrė, atitinkamai $8,18 \pm 2,34$ ($4,37-14,20$) mol/l ir $8,14 \pm 2,79$ ($4,17-16,40$) mol/l, $p > 0,05$. Mažiausių I grupės mergaičių HC kiekis kraujo serume reikšmingai skyrėsi nuo II grupės ir III grupės (atitinkamai $6,25 \pm 1,47$ mol/l, $8,73 \pm 2,12$ mol/l ir $12,20 \pm 7,46$ mol/l, $p = 0,005$) mergaičių. Palyginę berniukų homocisteino koncentraciją serume, nė vienoje amžiaus grupėje reikšmingo skirtumo nenustatėme.

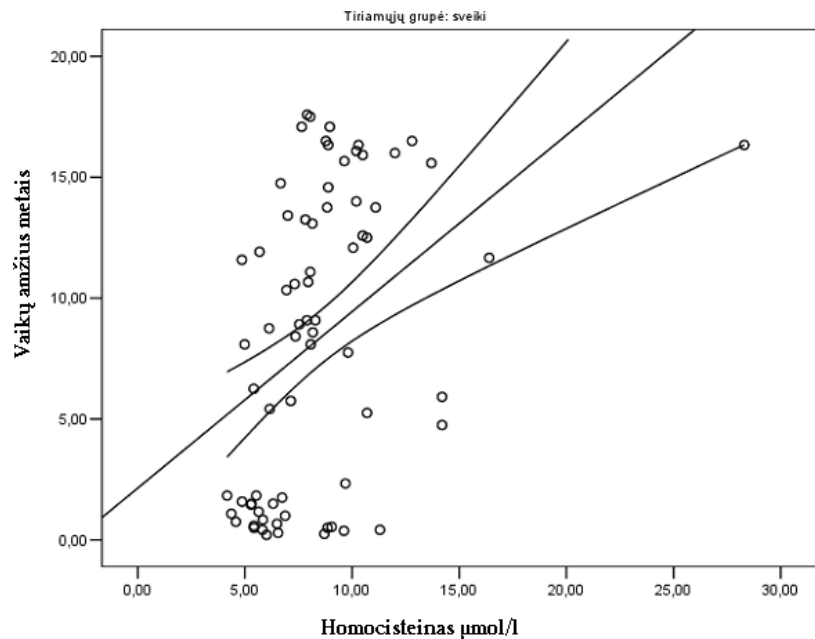
2 lentelė. Homocisteino koncentracija sveikų vaikų kraujo serume
Table 2. Serum homocysteine concentration in healthy children

Vaikų amžius (metais)	Vaikų skaičius	Homocisteino koncentracija (mol/l)	
		Vidurkis \pm SD	5–95 %
0,2–3	24	$6,60 \pm 1,91$	4,17–11,30
4–14	30	$8,58 \pm 2,74$	4,86–16,40
15–17	16	$9,69 \pm 1,9$	6,67–13,70
Iš viso	70	$8,16 \pm 2,58$	4,17–16,40



2 pav. Homocisteino koncentracijos pasiskirstymas trijose vaikų amžiaus grupėse I (1) grupė 2 mėn.–3 metai ($n=24$); II (2) grupė 4–14 metų ($n=30$); III (3) grupė 15–17 metų ($n=16$) ($p < 0,05$ palyginus I ir II, I ir III grupes)

Fig. 2. Distribution of serum homocysteine concentration in three age groups I (1) group 2 mo–3 yrs, ($n=24$); II (2) group 4–14 yrs ($n=30$); III (3) group 15–17 yrs ($n=16$) ($p < 0,05$ between group I and II, between group I and III)



3 pav. Sveikų vaikų homocisteino koncentracijos serume priklausomybė nuo amžiaus ($n = 70$, $r = 0,4$, $p = 0,0002$)

Fig. 3. Correlation of serum homocysteine concentration and age in healthy children ($n = 70$, $r = 0,4$, $p = 0,0002$)

REZULTATŲ APTARIMAS

Tik nedaugelyje šalių nustatyta sveikų vaikų HC koncentracijos amžiaus ir lyties normos, pastebėti rasiniai ir etniniai skirtumai. Lietuvoje HC koncentracijos normos vaikams netirtos. Mes nustatėme vidutinę 0,2–17 metų amžiaus sveikų Lietuvos vaikų grupės HC koncentraciją $8,16 \pm 2,58$ mol/l ir palyginome su kitų šalių atliktais vaikų tyrimais (3 lentelė). Mūsų šalies vaikų homocisteino koncentracija kraujyje buvo didesnė negu kitų Europos šalių tos pačios amžiaus grupės vaikų, kaip manoma, dėl skirtingų geografinių sąlygų, etniškumo, mitybos įpročių, vitaminų vartojimo ir tyrimų metodikos [13, 18–20].

Amžius ir lytis yra reikšmingi veiksniai, lemiantys HC koncentraciją sveikų vaikų kraujyje [21, 22]. Jaučiausių amžiaus grupėje taip pat nustatėme mažiausią HC koncentraciją. Sveikų vaikų grupėje radome teigiamą HC koncentracijos ir amžiaus koreliaciją, kurią galima išreikšti amžiaus ir homocisteino koncentracijos kraujyje sąryšio lygtimi: $HC = 6,68969$ (mol/l) + amžius (metais) $\times 0,17919$. Vaikų amžiaus skirtumai siejami su mityba (mažesniu B grupės vitaminų, folio rūgšties kiekiu kraujyje vyresniems vaikams), didėjančia raumenų mase, lytinių hormonų veikla [16]. Mūsų duomenys nesiskyrė nuo kitų autorių, tyrusių įvairių šalių sveikų vaikų HC koncentraciją kraujyje (3 lentelė).

Žinomas HC koncentracijos serume skirtumas pagal lytį – paaugliams berniukams randama didesnė koncentracija dėl didesnės raumenų masės ir greitesnės kreatino–kreatinino ir homocisteino sintezės [22], o mergaičių HC koncentracijai turi įtakos estrogenų būklė, geriamųjų kontraceptinių vaistų vartojimas [16]. Mūsų tirtų berniukų ir mergaičių HC koncentracija serume nesiskyrė visose amžiaus grupėse. Teigiama, kad toks skirtumas atsiranda tik vyresniame (po brendimo) amžiuje, o mūsų tirtų vaikų amžiaus vidurkis buvo $6,4 \pm 2,8$ metų [17]. Ištyrę vyresniųjų – paauglių (15–17 metų) berniukų ir mergaičių HC koncentraciją kraujyje, reikšmingo skirtumo neradome tikriausiai dėl mažo tiriamųjų skaičiaus.

Vaikai širdies ir kraujagyslių ligomis serga retai – tik apie 2 iš 100 000 per metus, apie 30 % atvejų priežasties ar kitų gretutinių ligų nerandama [29]. Per pastaruosius penkerius metus keli atlikti tyrimai patvirtino, kad hiperhomocisteinemia yra vaikų kraujagyslių ligų ir insulto rizikos

3 lentelė. Vaikų homocisteino koncentracijos kraujyje tyrimai kai kuriose šalyse
Table 3. Serum homocysteine concentration in children in some countries

Šalis	Atvejų skaičius (n)	Lytis (B – berniukai M – mergaitės)	Amžius	Homocisteino koncentracija kraujyje (vidurkis \pm SD)
JAV (Minnesota) (Osganian et al, 1999) [18]	3524	B M	14,1 \pm 0,5	5,5 \pm 1,9 5,1 \pm 1,8
JAV (New Orleans) (Greenlund et al, 1999) [14]	1137	B + M	5–17	6,1 \pm 2,4
JAV (Reddy, 1997) [23]	120 60	B M	0,1–18 0,1–18	8,5 \pm 2,8 9,3 \pm 2,9
Kanada (Delvin et al, 2000) [21]	127	B + M	2–19	5,8 (2,6–24,3)*
Pietų Afrika (Ubbnik et al, 1996) [24]	127	B + M	7–15	5,1 \pm 0,9
Gvatemala (Rogers et al, 2002) [25]	371	B + M	8–12	8,8 \pm 1,9
Turkija (Yaman et al, 2009) [26]	177	B + M n = 77 n = 57 n = 43	1–17 1–6 7–11 12–17	7,77 \pm 4,13 3,78 \pm 1,4 8,7 \pm 1,4 13,54 \pm 1,44
Vokietija (Rauh et al, 2001) [27]	120 137	B M	6–17 6–17	5,7 \pm 1,7 5,5 \pm 1,6
Didžioji Britanija (Bates et al, 2002) [28]	922	B + M B n = 50 n = 128 n = 157 n = 140 M n = 62 n = 108 n = 138 n = 142	4–6 7–10 11–14 15–18 4–6 7–10 11–14 15–18	5,2 (2,7–9,5)** 5,6 (3,1–9,5)** 6,2 (2,9–11,5)** 8,5 (4,1–20,1)** 4,8 (2,2–8,1)** 5,7 (2,7–10,6)** 6,4 (3,5–11,8)** 7,8 (3,9–14,3)**
Belgija (De Laet et al, 1999) [16]	178 229 87 148	B + M B + M B M	5–9 10–14 15–19 15–19	6,2 (5,1–7,5)*** 7,1 (5,7–8,8)*** 9,8 (6,7–14,3)*** 8,3 (6,3–11,0)***
Norvegija (Tonstad et al, 1996) [15]	678	B+M	8–12	5,3 \pm 1,2
Lietuva	70	B + M n = 24 n = 30 n = 16	0,2–17 0,2–3 4–14 15–17	8,1 \pm 2,58 6,6 \pm 1,9 8,6 \pm 2,7 9,7 \pm 1,9
Ispanija (Vilaseca et al, 1997) [22]	105 59 31	B + M	0,16–10 11–15 16–18	5,8 (3,3–8,3)* 6,6 (4,7–10,3)* 8,1 (4,7–11,3)*

*mediana (minimali ir maksimali reikšmės)

**geometrinis vidurkis (95 % pasikliautinis intervalas)

***geometrinis vidurkis \pm 1 SD

veiksny. Padidėjęs HC kiekis vaikų ar jaunų suaugusiųjų kraujyje yra susijęs su ankstyva (jaunesnių negu 55 metų) vyriškosios lyties giminaičių ar tėvų širdies ir kraujagyslių liga ir rasta tiems vaikams, kurių tėvai ar seneliai sirgo tromboembolinėmis ligomis [14, 30, 31]. Iš mūsų tirtų 70 sveikų vaikų 8,6 % atvejų HC koncentracija kraujyje buvo didesnė negu 95 %, t. y. daugiau negu 12,5 mol/l. Mūsų rezultatai skyrėsi nuo kai kurių kitų šalių: K. Papoutsaki ir kt. (Graikija) duomenimis, 95 % reikšmė 11,5 mol/l [20], K. S. Osganian ir kt.

(JAV) – 8,5 mol/l [18], C. De Lajet ir kt. (Belgija) – 10,2 mol/l [16]. D. Papandreou ir bendraautorai [32], ištyrę 524 graikų vaikus, nustatė, kad didesnė negu 10 mol/l HC koncentracija tiesiogiai koreliavo su kūno masės indeksu, juosmens apimtimi, sistoliniu kraujospūdžiu ir atvirkščiai su folio rūgšties ir vitamino B₁₂ koncentracija kraujyje. Šešioms procentams iš jų rasta nepakankama folio rūgšties koncentracija kraujyje. Metabolinis sindromas pasaulyje, ypač Vakarų šalyse, vis dažniau diagnozuojamas ne tik suaugusiesiems, bet ir vaikams [33].

S. Tonstad su bendraautorais nustatė vaikų, kurių šeimos nariai sirgo anks-tyva širdies ir kraujagyslių liga, HC, lipidų ir apolipoproteino B koncentracijos ryšį [15]. Neseniai eksperimentuojant su gyvūnais paaiškėjo, kad hiperhomocisteinemiją lemia genų, atsakingų už cholesterolio ir trigliceridų biosintezę ir sunaudojimą, raiškos padidėjimas hepatocituose [34]. Teigiama, kad gerokai didesni lipidų kiekiai turi įtakos sveikų vaikų HC augimui [6]. Šie tyrimai patvirtina hipotezę, kad padidėjusi HC koncentracija vaikų kraujyje ateityje gali paskatinti širdies ir kraujagyslių ligų vystymąsi [35]. Dietos papildymas vitaminu B₁₂ ir folio rūgštimi būtų nebrangus, saugus būdas, kuris padėtų išvengti anks-tyvos sklerozės, trombozės, širdies ir kraujagyslių ligų, ypač rizikos grupių vaikams (jei tėvai ar seneliai serga tromboze, širdies ir kraujagyslių ligo- mis) [36].

Atsižvelgiant į Lietuvos vaikų popu- liaciją, ištirtas vaikų skaičius amžiaus normoms nustatyti yra per ma- žas. Didesnis tiriamųjų skaičius leistų sudaryti sveikų vaikų HC koncentracijos kraujyje normas, kurios padėtų

Lietuvos pediatrams ir šeimos gydyto- jams tiksliai vertinti hiperhomocistei- nemiją. Reikia tolesnių tyrimų, sie- kiant nustatyti HC koncentracijos ryšį su kitais širdies ir kraujagyslių ligų ri- zikos veiksniais mūsų regiono vai- kams. Manome, kad į šių ligų preven- cijos programą turėtų būti įtrauktas ir vaikų HC koncentracijos kraujyje tyri- mas.

ĮŠVADOS

Pirmą kartą Lietuvoje ištyrėme svei- kų vaikų homocisteino koncentraciją kraujo serume. Patvirtinome, kad am- žius yra reikšmingas veiksnys, le- miantis homocisteino koncentraciją sveikų vaikų kraujyje. Beveik dešim- tadaliui vaikų radome padidėjusį ho- mocisteino kiekį daugiau negu 95 %. Siekiant nustatyti homocisteino kon- centracijos ryšį su kitais širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais mūsų regiono vaikams, reikia atlikti daugiau tyrimų. ♦

Gauta: 2010 03 01
Priimta spaudai: 2010 03 31

LITERATŪRA

- Šerpytis P, Glaveckaitė S, Gladynaite-Velderbeek J. The Lithuanian Heart Association. Interview by Robert Short. *Circulation* 2007; 116(19): f112.
- Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334(12): 759–62.
- Cheng WK, Ting ACW, Wong J. Fast- ing total plasma homocysteine and atherosclerotic peripheral vascular dis- ease. *Ann Vasc Surg* 1997; 11: 217–23.
- Quere I, Perneger TV, Zittoun J, Bellet H, Gris JC, Daures JP, et al. Red blood cell methylfolate and plasma homocysteine as risk factors for venous thromboembolism: a matched case-con- trol study. *Lancet* 2002; 359(9308): 747–52.
- Voroneckienė V, Kučinskienė Z. Ser- gančiųjų koronarine širdies liga homo- cisteino koncentracija kraujo serume. *Laboratorinė medicina* 1999; 2: 6–12.
- Prasad K. Homocysteine a risk factor for cardiovascular disease. *International J of Angiology* 1999; 8: 76–86.
- Ducloux D, Motte G, Nguyen NU, Abdelfatah A, Gibey R, Chalopin JM. Homocysteine, nutritional status and insulin in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(9): 1674–7.
- Boushey C, Beresford S, Omenn G, Motulsky A. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1049–57.
- Graham I, Meleady R. Heart attacks and homocysteine. *BMJ* 1996; 313(7070): 1419–20.
- Cardo E, Vilaseca MA, Campistol J, Artuch R, Colome C, Pineda M. Evalua- tion of hyperhomocysteinemia in chil- dren with stroke. *Eur J Paediatr Neurol* 1999; 3(3): 113–7.
- Hogeveen M, Blom HJ, Van Amerongen M, Boogmans B, Van Beynum IM, Van De Bor M. Hyper- homocysteinemia as risk factor for ischemic and hemorrhagic stroke in newborn infants. *J Pediatr* 2002; 141(3): 429–31.
- Koch HG, Nabel P, Junker R, Auberger K, Schobess R, Homberger A, et al. The 677T genotype of the common MTHFR thermolabile variant and fast- ing homocysteine in childhood venous thrombosis. *Eur J Pediatr* 1999; 158 (Suppl 3): S113–6.
- Bjorke M, Ueland PM. Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 7–28.
- Greenlund KJ, Srinivasan SR, Xu JH, Dalferes E Jr, Myers L, Pickoff A, Berenson GS. Plasma homocysteine distribution and its association with parental history of coronary artery dis- ease in black and white children: the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1999; 99(16): 2144–9.

Summary

SERUM HOMOCYSTEINE CONCENTRATIONS IN HEALTHY CHILDREN

Rimantė Čerkauskienė,
Odilija Rudzevičienė, Valerija
Jablonskienė, Aina Beržinytė

Background. Elevated serum homo- cysteine (HC) concentration in children or young adults is associated with pre- mature cardiovascular disease and is higher in children who had a father, grandfather or uncle with early cardio- vascular death. There is a little infor- mation for age- and sex-specific refer- ence intervals for HC in children. There were race-ethnic differences estab- lished only in some countries.

Objective. The purpose of this study was to investigate serum homocysteine concentration in healthy children and to explore correlations be- tween HC concentration, age and sex.

Patients and methods. HC con- centration was measured in 70 healthy Lithuanian children (32 girls and 38 boys) aged 2 month–17 years (mean 6.4 ± 2.8 years). Total HC concentra- tion was measured using immuno- phermental spectrophotometrical method.

Results. Total HC concentration in blood serum in examined children was 8.16 ± 2.58 mol/l (4.86–16.40 mol/l). HC concentration in younger children (0.2–3 yrs) was different from older children (p < 0.05). We found correlation between children's age and HC concentration in blood serum (n = 70, r = 0.4, p < 0.0002). We observed no significant difference in HC values between girls (8.18 ± 2.34 (4.37–14.20) mol/l) and boys (8.14 ± 2.79 (4.17–16.40) mol/l).

Conclusion. Reference data for se- rum total homocysteine concentration in healthy Lithuanian children are first time described. Homocysteine levels were increasing with age. About one tenth of examined children had total homocysteine concentration above 95 %. More prospective studies are necessary in order to evaluate the rela- tionship of homocysteine and other car- diovascular disease risk factors in chil- dren of our region.

Keywords: homocysteine, age, sex, healthy children.

15. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Leren TP, Ose L, Russell D, Bonna KH. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(8): 984–91.
16. De Laet C, Wautrecht JC, Brasseur D, Dramaix M, Boeynaems JM, Decuyper J, Kahn A. Plasma homocysteine concentration in a Belgian school-age population. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(5): 968–72.
17. Huemer M, Födinger M, Crone J, Plecko B, Stöckler-Ipsiroglu S. Hyperhomozysteinämie Ursachen, Krankheitsbilder und therapeutische Optionen *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2004; 152(6): 685–701.
18. Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm E, Cutler JA, Feldman HA, et al. Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children: Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health. *JAMA* 1999; 281: 1189–96.
19. Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Selhub J, Bowman BA, Gunter EW, et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 482–9.
20. Papoutsakis C, Yiannakouris N, Manios Y, Papaconstantinou E, Magkos F, Schulpis KH, et al. Plasma homocysteine concentrations in Greek children are influenced by an interaction between the methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and folate status. *J Nutr* 2005; 135(3): 383–8.
21. Delvin EE, Rozen R, Merouani A, Genest J Jr, Lambert M. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, age, vitamin B-12, and folate status on plasma homocysteine in children. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(6): 1469–73.
22. Vilaseca MA, Moyano D, Ferrer I, Artuch R. Total homocysteine in pediatric patients. *Clin Chem* 1997; 43(4): 690–2.
23. Reddy MN. Reference ranges for total homocysteine in children. *Clin Chim Acta* 1997; 262: 153–5.
24. Ubbink JB, Delport R, Vermaak WJ. Plasma homocysteine concentrations in a population with a low coronary heart disease prevalence. *J Nutr* 1996; 126: 1254S–7S.
25. Rogers LM, Boy E, Miller JW, Green R, Sabel JC, Allen LH. High prevalence of cobalamin deficiency in Guatemalan school children: associations with low plasma holotranscobalamin II and elevated serum methylmalonic acid and plasma homocysteine concentrations. *Am J Clin Nutr* 2002; 77: 433–40.
26. Yaman H, Akgul EO, Kurt YG, Cakir E, Gogeldi E, Kunak ZI, et al. Plasma total homocysteine concentrations in a Turkish population sample. *Acta Cardiol* 2009; 64(2): 247–51.
27. Rauh M, Verwied S, Knerr I, Dorr HG, Sonnichsen A, Koletzko B. Homocysteine concentrations in a German cohort of 500 individuals: reference ranges and determinants of plasma levels in healthy children and their parents. *Amino Acids* 2001; 20: 409–18.
28. Bates CJ, Mansoor MA, Gregory J, Pentiev K, Prentice A. Correlates of plasma homocysteine, cysteine and cysteinyl-glycine in respondents in the British National Diet and Nutrition Survey of young people aged 4–18 years, and a comparison with the survey of people aged 65 years and over. *Br J Nutr* 2002; 87: 71–9.
29. Kirkham FJ, Prengler M, Hewes DK, Ganesan V. Risk factors for arterial ischemic stroke in children. *J Child Neurol* 2000; 15(5): 299–307.
30. Kark JD, Sinnreich R, Rosenberg IH, Jacques PF, Selhub J. Plasma homocysteine and parental myocardial infarction in young adults in Jerusalem. *Circulation* 2002; 105(23): 2725–9.
31. Monsen ALB, Ueland PM. Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 7–21.
32. Papandreou D, Mavromichalisa I, Makedoua A, Rousoa I, Arvanitidoua M. Total serum homocysteine, folate and vitamin B12 in a Greek school age population. *Br J Nutr* 2009; 102(4): 610–8.
33. Mark N, de Alwis W, Day CP. Current and future therapeutic strategies in NAFLD. *Curr Pharm Des.* 2010 Apr 6. [Epub ahead of print].
34. Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S, Hossain GS, Sood SK, Shi YY, et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. *J Clin Invest* 2001; 107(10): 1263–73.
35. Kosch A, Koch HG, Heinecke A, Kurnik K, Heller C, Nowak-Göttl U. Childhood Thrombophilia Study Group. Increased fasting total homocysteine plasma levels as a risk factor for thromboembolism in children. *Thromb Haemost* 2004; 91(2): 308–14.
36. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004; 50: 3–32.