

RANDOX

CELKOVÉ ŽLČOVÉ KYSELINY



VÝZNAM TESTOV 5. GENERÁCIE

01 PŮVOD

01 BIOLOGICKÝ VÝZNAM

- ### 01 KLINICKÝ VÝZNAM
- FUNKCIA PEČENE
 - NEDOSTATOK ŽLČOVEJ KYSELINY
 - INTRAHEPATÁLNA CHOLESTÁZA V TEHOTENSTVE
-

02 NEDOSTATKY TRADIČNÝCH TESTOV ŽLČOVÝCH KYSELÍN

02 VÝHODY TESTU 5. GENERÁCIE OD SPOLOČNOSTI RANDOX

03 ZÁVER

Celkové Žlčové Kyseliny Význam testov 5.generácie

1. PÔVOD

Chronické ochorenie pečene predstavuje celosvetovo približne 2 milióny úmrtí ročne, z toho 1 milión kvôli komplikáciám spôsobených cirhózou a 1 milión kvôli vírusovej hepatitíde ¹.

Cirhóza je 11. najčastejšou príčinou úmrtí na celom svete a rakovina pečene je v poradí 16.: spolu predstavujú 3.5% všetkých úmrtí na celom svete ¹.

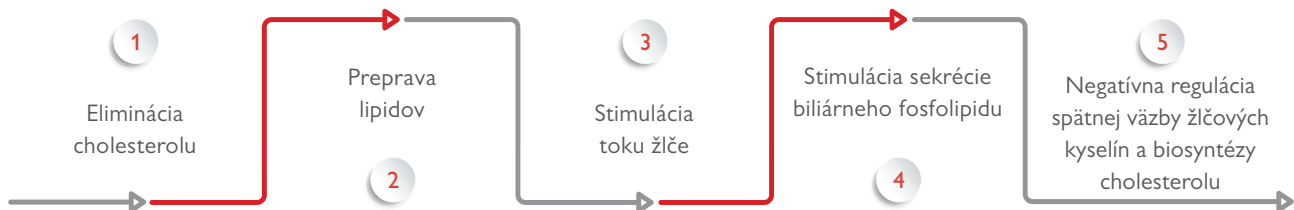
V západných krajinách prevládajú ochorenia pečene spôsobené alkoholom a vznikajúce metabolické ochorenia pečene, ako je nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD), ktoré sa v zásade ignorujú ako problémy verejného zdravia ².

Súčasná celosvetová odhad preukazuje, že 844 miliónov ľudí má formu ochorenia pečene, ale rozdiel medzi veľkou časťou ochorenia pečene a inými zdravotnými epidémiami spočíva v tom, že veľké percento z nich môže byť vyliečené alebo sa mu môže zabrániť. Sú potrebné naliehavé opatrenia na pomoc pri včasnej diagnostike a zvládání podmienok ².

2. BIOLOGICKÝ VÝZNAM

Žlčové kyseliny sú vo vode rozpustné a amfipatické konečné produkty metabolizmu cholesterolu tvorené v pečeni. Žlč je uložená v žlčníku a pri konzumácii potravy sa uvoľňuje do čreva. Základnou úlohou žlčových kyselín je pomoc pri trávení a vstrebávaní tukov a vitamínov rozpustných v tukoch v tenkom čreve. Žlčové kyseliny majú v tele päť fyziologických funkcií.

Obrázok 1: Päť fyziologických funkcií žlčových kyselín ³



3. KLINICKÝ VÝZNAM

FUNKCIA PEČENE

Meranie hladín celkového množstva žlčových kyselín (TBA) sa môže ukázať ako užitočné pri zisťovaní ochorení pečene, ako je vírusová hepatitída, mierne poškodenie pečene v dôsledku užívania drog, a pre ďalšie hodnotenie pacientov s chronickou hepatitídou, ktorí boli predtým úspešne liečení. Hladiny TBA sa môžu zvýšiť až na 100-násobok normálnej koncentrácie u pacientov s ochorením pečene v dôsledku narušenia pečenej syntézy a extrakcie žlčových kyselín ⁴.

Meranie TBA v sére sa môže použiť na diagnostiku a prognózu ochorení pečene a môže odhaliť niektoré formy ochorenia pečene skôr ako štandardné pečenej markery kvôli korelácii TBA s funkciou pečene, ako korelácii s poškodením pečene ⁵.

Abnormálne hladiny u pacientov nalačno alebo bezprostredne po jedle môžu byť indikátorom ochorenia pečene, poškodenia pečene, zhoršenej funkcie pečene, črevnej dysfunkcie, blokády žlčníka alebo pôrodnickej cholestázy počas tehotenstva ⁵.

NEDOSTATOK ŽLČOVEJ KYSELINY

Nedostatok TBA je spôsobený genetickou chybou v jednom zo 17 enzýmov, ktoré produkujú žlčové kyseliny⁶. Nedostatok môže viesť k zlyhaniu pečene a dokonca k smrti u dojčiat, preto je nevyhnutná včasná diagnostika. Ľudia s nedostatkom TBA môžu prejavovať príznaky, vrátane⁷:

- Nedostatok vitamínov, najmä vitamínov rozpustných v tukoch, ako sú A, D, E a K
- Žltáčka
- Zakrpatený alebo abnormálny rast
- Hnačka
- Strata funkcie pečene
- Zlyhanie pečene

INTRAHEPATÁLNA CHOLESTÁZA V TEHOTENSTVE

Intrahepatálna cholestáza v tehotenstve (ICP) alebo pôrodnicka cholestáza je porucha pečene špecifická pre tehotenstvo. Môže byť indikovaná svrbením, žltáčkou, zvýšenými hladinami TBA a/alebo sérovými transaminázami a zvyčajne postihuje ženy počas druhého a tretieho trimestra gravidity^{8,9}.

ICP je stav, ktorý obmedzuje tok žlče žlčníkom, čo vedie k nahromadeniu TBA v pečeni¹⁰. Kvôli nahromadeniu unikajú žlčové kyseliny do krvného riečišťa, kde sú namerané na znepokojujúcich hladinách. Ide o mimoriadne závažnú komplikáciu tehotenstva, ktorá môže viesť k zvýšenému riziku predčasného pôrodu alebo dokonca k mŕtvemu plodu. Preto je dôležité, aby boli ženy s týmto stavom starostlivo sledované.

Podľa viacerých správ môžu hladiny TBA pri ICP dosiahnuť až 100-násobok hornej hranice normálneho tehotenstva. Uvádza sa, že zdvojnásobenie hladín TBA v sére matiek vedie k 200%-nému zvýšeniu rizika narodenia mŕtvych detí. Okrem toho, žlčové kyseliny môžu ovplyvniť kardiovaskulárny systém plodu, pretože bolo zistené, že často dochádza k poruchám srdcového rytmu u plodu v dôsledku zvýšenia TBA v obehu¹¹.

S ICP súvisí niekoľko rizikových faktorov, ako je rodinná anamnéza, používanie perorálnych kontraceptív, techniky asistovanej reprodukcie a viacnásobné tehotenstvo. Genetický vplyv predstavuje približne 15% prípadov ICP. Diétny selén je prispievajúcim enviromentálnym faktorom, pretože sérové hladiny selénu často klesajú počas tehotenstva. Okrem toho výskyt ICP stúpa v zimných mesiacoch a je pravdepodobne spôsobený skutočnosťou, že hladiny selénu sú počas týchto mesiacov prirodzene nižšie^{10,11}.

U zdravých tehotenstiev je hladina TBA veľmi nízka, aj keď je pravdepodobné, že v treťom trimestri sa mierne zvýšenie prejaví. Meranie TBA v sére sa považuje za najvhodnejšiu metódu diagnostiky a monitorovania ICP¹².

4. NEDOSTATKY TRADIČNÝCH TESTOV ŽLČOVÝCH KYSELÍN

Určenie príčiny rozsahu poškodenia pečene je dôležité pri usmerňovaní liečebných rozhodnutí a pri prevencii progresie ochorenia. Štandardné testy funkcie pečene zahŕňajú: ALT, AST, ALP, GGT a Bilirubín. Meranie TBA je navyhodnejšie v spojení s týmito štandardnými pečevnými testami a ponúka bezkonkurenčnú citlivosť umožňujúcu identifikáciu skorej fázy dysfunkcie pečene¹³.

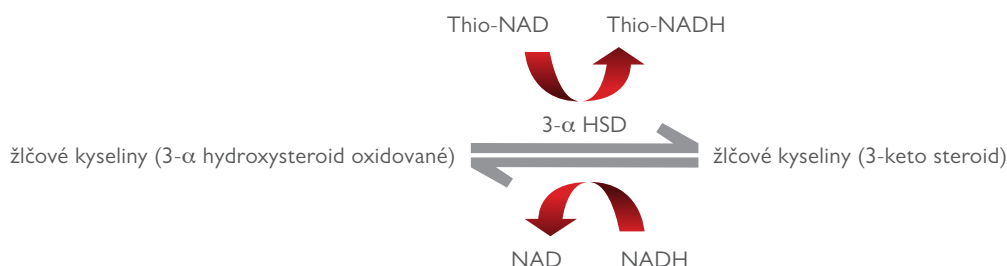
Na detekciu a meranie TBA v sére je k dispozícii niekoľko komerčných metód. Tradičné testy TBA založené na enzymatickej metóde a používajú nitrotetrazoliovú modrú (NBT) na tvorbu formazánového farbiva. Reakcia sa meria pri 546 nm a intenzita zafarbenia je úmerná koncentrácii žlčových kyselín¹³.

Novšie metódy, ako je napríklad metóda enzýmovej cyklizácie alebo metódy 5. generácie, ponúkajú mnoho výhod vrátane väčšej citlivosti, kvapalných reagentí, malých objemov vzorky a zníženej kontaminácie prístroja z formazánového farbiva. Okrem toho test 5. generácie netrpí interferenciou s lipemickými alebo hemolytickými vzorkami. Lipémia a hemolýza sú bežné u novorodencov a tehotných žien¹³.

5. VÝHODY TESTU 5. GENERÁCIE OD SPOLOČNOSTI RANDOX

Metódy cyklizácie enzýmov ponúkajú vynikajúci analytický výkon, kombinujú sa dve reakcie. V prvej reakcii sa žlčové kyseliny oxidujú 3- α hydroxysteroiddehydrogenázou s následnou redukciou Thio-NAD na Thio-NADH. V druhej reakcii sa oxidované žlčové kyseliny redukujú rovnakým enzýmom s následnou oxidáciou NADH na NAD. Rýchlosť tvorby Thio-NADH je stanovená meraním špecifickej absorpcie pri 405 nm. Cyklizácia enzýmu znamená, že z každej molekuly žlčovej kyseliny sa generuje viac molekúl Thio-NAD, čo vedie k oveľa väčšej zmene absorpcie a amplifikácii signálu, čím sa zvyšuje citlivosť testu.

Obrázok 2: Princíp testovania ¹⁴



Randox test 5. generácie využíva pokročilú metódu cykлизácie enzýmov, ktorá vykazuje vynikajúcu citlivosť a presnosť v porovnaní s tradičnými enzýmovými testami. Test preukazuje vynikajúcu linearitu až 188 $\mu\text{mol/l}$ s normálnym horným rozsahom TBA vo vzorke séra nalačno pri 10 $\mu\text{mol/l}$. Kvapalná reagentia pripravená na použitie je k dispozícii spolu s potrebnými kontrolami kvality a kalibrátormi, pre kompletný testovací balík.

6. ZÁVER

Ochorenie pečene je jedinou hlavnou príčinou úmrtia, ktorá sa každoročne zvyšuje a spôsobuje 2 milióny úmrtí ročne. S rastúcou konzumáciou alkoholu je transplantácia pečene druhým najbežnejším transplantovaným orgánom, ale v súčasnosti je vykonávaných iba 10% zo všetkých prípadov.

Vzhľadom na túto rastúcu zdravotnú epidémiu je nevyhnutné diagnostikovať ochorenie pečene, ale čo je dôležitejšie, monitorovať funkciu pečene, aby sa umožnila včasná diagnostika na pomoc klinickým lekárom pri poskytovaní špecifickej liečby alebo zmien životného štýlu pacientom, aby sa zabránilo úmrtiam spôsobeným ochoreniami pečene.

REFERENCIE

1. Burden of liver diseases in the world. Asrani, S.K., et al. 1, s.l. : Journal of Hepatology, 2019, Vol. 70.
2. Liver diseases: A major, neglected global public health problem. Marcellin, Patrick and Kutala, Blaise K. 1, s.l. : Liver International, 2017, Vol. 38.
3. Monte, M.J., Marin, J.J.G., Antelo, A. and Vazquez-Tato, J. (2009) 'Bile acids: Chemistry, physiology, and pathophysiology', World Journal of Gastroenterology, 15(7)
4. Profiles of Serum Bile Acids in Liver Diseases. Kim, Min Ja and Suh, Dong Jin. 1, s.l. : The Korean Journal of Internal Medicine, 1986, Vol. 1.
4. Serum bile acids as a sensitive biological marker for evaluating hepatic effects of organic solvents. Stacey, Masoud Neghab Neill H. 2, s.l. : Biomarkers, 2000, Vol. 5.
5. Caring Voice. At a glance: Bile acid deficiencies. Caring Voice. [Online] November 10, 2016. [Cited: March 13, 2019.] <http://www.caringvoice.org/glance-bile-acid-deficiencies/>.
6. Vann, Madeline R. Genetic Roots of Bile Acid Deficiency Disease. Everyday Health. [Online] November 10, 2013. [Cited: March 13, 2019.] <https://www.everydayhealth.com/digestive-health/genetic-roots-of-bile-acid-deficiency-disease.aspx>.
7. Diagnostic and Therapeutic Profiles of Serum Bile Acids in Women with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Cui, Yue, et al. 3, s.l.: Clinica Chimica, 2018, Vol. 48.
8. Randox Laboratories. Bile Acids Test for Obstetric Cholestasis - A Serious Complication of Pregnancy. 2012.
9. Bile Acid Levels and Risk of Adverse Perinatal Outcomes in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-Analysis. Cui, D, et al. 9, s.l. : Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2017, Vol. 43.
10. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Chivers, Sian and Williamson, Catherine. 7, s.l. : Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine, 2018, Vol. 28.
11. —.Geenes, Victoria and Williamson, Catherine. 17, s.l. : World Journal of Gastroenterology, 2009, Vol. 15.
12. Diazyme. Total Bile Acids Test & Clinical Diagnosis. 2019.
13. Ritchie, Hannah and Roser, Max. Alcohol consumption. Our World In Data. [Online] April 2018. [Cited: March 13, 2019.] <https://ourworldindata.org/alcohol-consumption>.
14. Masoud, N; Neill, S.H. Serum bile acids as a sensitive biological marker for evaluating hepatic effects of organic solvents. Available from URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23885947> [Accessed 1 November 2018]

RANDOX
REAGENTS



Copyright © 2019 Randox Laboratories Ltd. All rights Reserved. VAT number: GB 151682708. Product availability may vary from country to country. Some products may be for Research Use Only. For more information on product application and availability, please contact your local Randox Representative