

Ευχαριστώ θερμά την εισηγήτρια της πτυχιακής μου εργασίας Κα Μαρκάκη Αναστασία για την καθοδήγηση κατά τη διάρκεια της εκπόνησής της. Επίσης ευχαριστώ θερμά τον προϊστάμενο του Τμήματος Διατροφής και Διαιτολογίας Κο Φραγκιαδάκη Γεώργιο για την αμέριστη και πολύτιμη βοήθειά του. Τέλος ευχαριστώ θερμά τον γιατρό-καρδιολόγο Κο Πασχάλη Θανάση για την συμμετοχή του στην αξιολόγηση της πτυχιακής μου εργασίας.

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Οκ = ομοκυστεΐνη

CBS = β-συνθάση της κυσταθειονίνης

MTHFR = μεθυλεν-τετραϋδοφολικό αναγωγάση

HHCY = υπερομοκυστεΐναιμία

BHMT = μεθυλοτρανσφεράση της βεταΐνης

N₂O = νιτρώδες οξείδιο

ΣΔ = σακχαρώδης διαβήτης

NO = μονοξείδιο του αζώτου

XNA = χρόνια νευρική ανεπάρκεια

LDL = χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

HDL = υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

FDA = food and drugs administration

CVD = καρδιαγγειακή ασθένεια

VaD = αγγειακή νόσος

AD = alzheimer

tHcy = επίπεδα ομοκυστεΐνης πλάσματος

FXII, FV, Xa, XII, V, VII, VX, FVII, ATIII (αντιθρομβίνη III) = παράγοντες πήξης

PLT = συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων

ADP = διφοσφορική αδενοσίνη

Lpa = λιποπρωτεΐνη α

TF = ενδοθηλιακός κυτταρικός ιστικός παράγοντας

EDRF = Endothelium – derived relaxing

DTT = διθειοθρεϊτόλη

SAMe = S- adenosyl methionine

TMG = τρι-μέθυλο-γλυκίνη

Περίληψη

Ομοκυστεΐνη και καρδιαγγειακή νόσος

Τα τελευταία χρόνια διερευνούνται, εκτός από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης όπως η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η παχυσαρκία και νεότεροι παράγοντες κινδύνου μεταξύ των οποίων είναι και η ομοκυστεΐνη (Οκ). Στις αρχές του 1990 η Οκ θεωρήθηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αγγειακή νόσο, ενώ στα τέλη της δεκαετίας του 1990 μάλλον θεωρείται ως επιβαρυντικός παράγοντας των ήδη προϋπαρχόντων γνωστών παραγόντων κινδύνου. Αρκετοί μελετητές αμφισβητούν την υπόθεση αυτή και θεωρούν την Οκ ως ένα δείκτη γενικότερης νοσηρότητας και θνητότητας, ενώ άλλοι ακόμα τολμηρότερα, την θεωρούν ως επιφανόμενο της γενικευμένης αθηρωμάτωσης – αρτηριοσκλήρυνσης. Παρά τις αντικρουόμενες απόψεις για το ειδικό βάρος και τη σημασία της ήπιας Οκ ως παράγοντα κινδύνου για αγγειακή νόσο, υπάρχει μια διαφαινόμενη συμφωνία όσον αφορά την αρτηριοσκληρηντική και θρομβογενετική δράση της σοβαρής Οκ με την αγγειακή νόσο. Μη αντιμετωπίσιμη σοβαρή Οκ οδηγεί το 50% των ασθενών σε θρομβοεμβολικά επεισόδια, πολλά από τα οποία αφορούν κυρίως φλεβική και αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσο, με κύριους εκφραστές την φλεβοθρόμβωση, τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά και την στεφανιαία νόσο. Αντίθετα, απαιτούνται ακόμα αρκετές μελέτες στο μέλλον για να διαφωτίσουν την επίδραση της ήπιας υπερομοκυστεΐναιμίας, η οποία αφορά τον μεγαλύτερο πληθυσμό, στην αύξηση του κινδύνου για αγγειακή νόσο.

ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Σκοπός της εργασίας είναι η διερεύνηση της σχέσης της ομοκυστεΐνης με τα καρδιαγγειακά προβλήματα. Έχειδειχθεί ότι ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο δεν ήταν πάντα επιβαρημένοι από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου όπως είναι το κάπνισμα, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και το οικογενειακό ιστορικό, αλλά με αυξημένα επίπεδα της ομοκυστεΐνης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου αγγειακής βλάβης περιλαμβάνουν το κάπνισμα, την υπερλιπιδαιμία, την υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη και το οικογενειακό ιστορικό. Πολλοί ασθενείς όμως με πρόωμη αθηρωμάτωση δεν είχαν κανένα από τους επιβαρυντικούς αυτούς παράγοντες. Η αναγνώριση άλλων παραγόντων που ενέχονται για την αγγειακή νόσο και η περαιτέρω κατανόηση των μηχανισμών που συμβάλλουν στη δημιουργία της, οδήγησε στο να δοθεί τελευταία ιδιαίτερη σημασία στα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης. Έρευνα των Friedrich et al. έδειξε την μεγάλη σχέση που υπάρχει μεταξύ της αυξημένης ομοκυστεΐνης στο πλάσμα, με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.(1)

Η αύξηση της ομοκυστεΐνης αποτελεί σημαντικό μεταβολικό παράγοντα κινδύνου αγγειακής νόσου και θρόμβωσης. Το 1969 έγινε ο προσδιορισμός της ομοκυστεΐνης, όταν περιγράφηκαν οι πρώτοι ασθενείς με συγγενή ομοκυστεϊνουρία, ενώ το 1969 επίσης συσχετίστηκαν τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης με μεγάλη συχνότητα καρδιαγγειακής νόσου από τον McCully.(2)

ΟΡΙΣΜΟΣ ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗΣ

Η ομοκυστεΐνη (Οκ) είναι ένα θειούχο αμινοξύ, το οποίο σχηματίζεται κατά τον μεταβολισμό ενός απαραίτητου αμινοξέος, της μεθειονίνης. Οι σπουδαιότεροι παράγοντες, οι οποίοι αυξάνουν τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης μπορούν να διακριθούν σε γενετικούς, διατροφικούς και παθολογικούς. Η φυσική ιστορία, η χαρακτηριστική παθολογία και η παθοφυσιολογία, ενός συνδρόμου με διαταραχές στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης, αποτελούν υπόδειγμα θρομβοεμβολικής νόσου και υψηλών επιπέδων ομοκυστεΐνης.

ΜΟΡΦΕΣ ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ

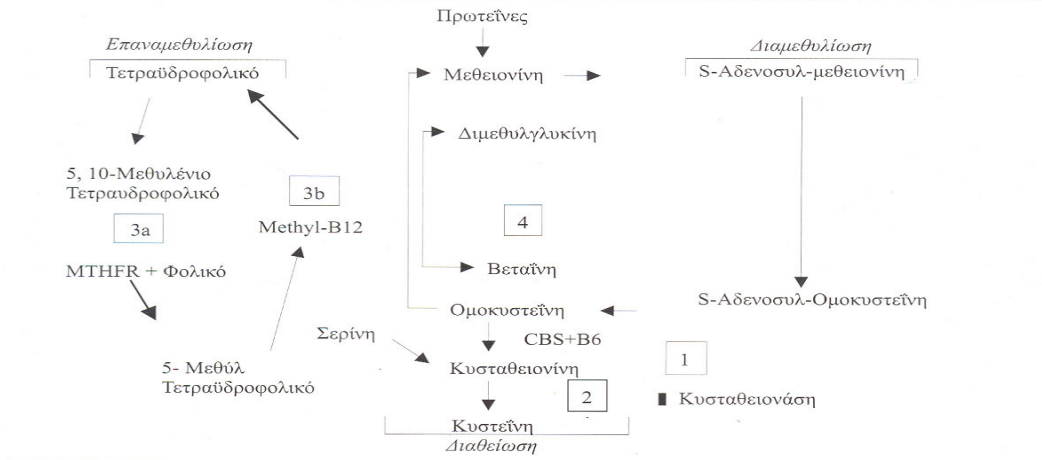
Η ομοκυστεΐνη υπάρχει στο πλάσμα με πολλές μορφές. Για πρώτη φορά η ομοκυστεΐνη ανιχνεύθηκε ως ομοκυστεΐνη με κυστεΐνη συνδεδεμένη με δισουλφίδια (5-10% της ολικής Οκ). Η αλβουμίνη είναι ο μεγαλύτερος πρωτεϊνικός μεταφορέας της

Οκ και η συνδεδεμένη με αυτήν Οκ αποτελεί το 70-90% της ολικής Οκ. Άλλη μορφή που μπορεί να ανιχνευθεί είναι η αναχθείσα μορφή (1-2% της ολικής Οκ), ενώ έχει απομονωθεί και η θειολακτονική Οκ. Τα φυσιολογικά επίπεδα Οκ σε κατάσταση νηστείας είναι 5-15 $\mu\text{mol/l}$. Τα αυξημένα επίπεδα Οκ ταξινομούνται ως ήπια (15-30 $\mu\text{mol/l}$), μέτρια (>30 $\mu\text{mol/l}$) και μεγάλη (>100 $\mu\text{mol/l}$).

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗΣ

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα ενδιάμεσο μεταβολικό προϊόν που σχηματίζεται κατά τη μετατροπή της μεθειονίνης (ενός απαραίτητου θείουχου αμινοξέος που ο άνθρωπος το λαμβάνει με τις τροφές), σε κυστεΐνη. Οι ημερήσιες ανάγκες για μεθειονίνη είναι για τους ενήλικες 0,9gr. Εκτιμάται ότι ο ενήλικας λαμβάνει ημερησίως περίπου 2gr. Το πρώτο βήμα στο μεταβολισμό της μεθειονίνης (όπως φαίνεται στο σχήμα 1), είναι ο σχηματισμός του ενδιάμεσου προϊόντος S-αδενοσυλομεθειονίνης, το οποίο είναι ισχυρός δότης μεθυλίων σε πολλές αντιδράσεις μεθυλίωσης. Η S-αδενοσυλομεθειονίνη απομεθυλιούται για να σχηματίσει την S-αδενοσυλοομοκυστεΐνη, η οποία στη συνέχεια υδρολύεται σε αδενοσίνη και ομοκυστεΐνη. Η ομοκυστεΐνη κατόπιν εισέρχεται είτε στη μεταβολική οδό της τρανσουλφορυλίωσης (μεταφοράς σουλφυδρυλίων), είτε στον κύκλο της επαναμεθυλίωσης. Περίπου το 50% της ομοκυστεΐνης εισέρχεται στην οδό της τρανσουλφορυλίωσης, όπου συνδυάζεται με σερίνη αμετάτρεπτα, παρουσία του B6-εξαρτώμενου ενζύμου β-συνθάσης της κυσταθειονίνης (CBS) για να σχηματίσει κυσταθειονίνη. Αυτή κατόπιν μεταβολίζεται σε κυστεΐνη και α-κετοβουτυρικό, παρουσία της γ-κυσταθειονάσης, ενός άλλου B6-εξαρτώμενου ενζύμου. Σε περιπτώσεις περίσσειας μεθειονίνης η οδός της τρανσουλφορυλίωσης ενοείται με υπερπαραγωγή β-συνθάσης της κυσταθειονίνης και υπολειτουργίας της οδού της επαναμεθυλίωσης. Η κυστεΐνη που σχηματίζεται από την ομοκυστεΐνη συνδέεται με θειική ομάδα και αποβάλλεται από τα ούρα. (3)

Μεταβολισμός της ομοκυστεΐνης



Σχήμα 1. Συνοπτικός μεταβολισμός της ομοκυστεΐνης. Η αντίδραση 1 καταλύεται από την χολίνη οξειδάση. Η αντίδραση 2 καταλύεται από την βεταΐνη-ομοκυστεΐνη-μεθυλτρανσφεράση. Η αντίδραση 3 καταλύεται από την 5-μεθύλτετραυδροφολική ομοκυστεΐνη-μεθυλτρανσφεράση. Η αντίδραση 4 καταλύεται από την φωσφατιδυλεθανολαμίνη μεθυλτρανσφεράση.

Εικόνα 1. Μεταβολικά μονοπάτια όπου εμπλέκεται η ομοκυστεΐνη

Έτσι ο μεταβολισμός της ομοκυστεΐνης συμβαίνει είτε διαμέσου οδού της διαθειώσης (transsulfuration), είτε διαμέσου του κύκλου της επαναμεθυλίωσης. Είναι πιθανό ότι η επαναμεθυλίωση είναι πιο ενεργή κατά τη διάρκεια νηστείας, ενώ η διαθειώση κυριαρχεί μετά από φόρτιση με μεθειονίνη, όπως προκύπτει μετά από ένα πλούσιο πρωτεϊνούχο γεύμα. Στον κύκλο της επαναμεθυλίωσης η ομοκυστεΐνη μετατρέπεται σε μεθειονίνη αποκτώντας μια μεθυλομάδα. Κατ’ αυτήν τη μεταβολική οδό, αρχικά το N5-10 μεθυλεν-τετραυδροφολικό (ένα παράγωγο του φυλλικού οξέος) μετατρέπεται σε N5 μεθυλεν-τετραυδροφολικό σε μία αντίδραση καταλυόμενη από το ένζυμο MTHFR (μεθυλεν-τετραυδροφολικό αναγωγή). Στην αντίδραση αυτή σαν συνένζυμο δρα η ριβοφλαβίνη. Στη συνέχεια η μεθειονίνη προκύπτει από την ομοκυστεΐνη, αφού η τελευταία λαμβάνει από το N-5 μεθυλεν-τετραυδροφολικό μια μεθυλομάδα με τη βοήθεια του ενζύμου 5-μεθυλεν – υδροφολικό – ομοκυστεΐνη – μεθυλτρανσφεράση (μεθειονίνη συνθετάση) και του συνενζύμου κοβαλαμίνη (βιταμίνη B12).

Κατά την δεύτερη μεταβολική οδό η ομοκυστεΐνη μετατρέπεται σε κυσταθειονίνη ερχόμενη σε αντίδραση με τη σερίνη και με την βοήθεια του καταλυτικού ενζύμου κυσταθειονίνη- β-συνθετάση (CBS) και του συνενζύμου βιταμίνη B6. Κατόπιν το ένζυμο κυσταθειονάση μαζί με την B6 καταλύει την μετατροπή της κυσταθειονίνης σε

κουστεΐνη, ένα μέρος της οποίας αποβάλλεται με τα ούρα. Σημαντικό όμως ρόλο στην ρύθμιση του μεταβολισμού της ομοκουστεΐνης κατέχει το ενδιάμεσο προϊόν S-αδενοσύλ-μεθειονίνη (SAM), το οποίο αποτελεί τον απενεργοποιητή της MTHFR και ταυτόχρονα τον ενεργοποιητή της CBS. Πιθανόν όταν η συγκέντρωση της SAM είναι υψηλή (πχ. μετά από φόρτιση με μεθειονίνη), απενεργοποιείται η MTHFR και κατά συνέπεια η σύνθεση της μεθειονίνης από ομοκουστεΐνη, ενώ ταυτόχρονα ενεργοποιείται η CBS και η οδός της διαθείωσης της ομοκουστεΐνης. Αντίθετα, όταν η SAM έχει χαμηλή συγκέντρωση, ενεργοποιείται η οδός της επαναμεθυλίωσης της ομοκουστεΐνης και κατά συνέπεια σχηματίζεται μεθειονίνη. Είναι προφανές ότι βλάβες στα ένζυμα CBS και MTHFR, ή βλάβη στην συνεργασία μεταξύ τους μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχές της συγκέντρωσης των προϊόντων μεθειονίνη και ομοκουστεΐνη προκαλώντας τελικά υπερομοκουστεΐναιμία (HHCY).

Στην οδό της επαναμεθυλίωσης η ομοκουστεΐνη επανακυκλούται σε μεθειονίνη με δύο διαφορετικές αντιδράσεις. Η πρώτη απαιτεί την παρουσία μεθυλοτρανσφεράσης της 5-μεθυλτετραϋδροφολικής ομοκουστεΐνης (MS, συνθάση της μεθειονίνης). Η μεθυλοκοβαλαμίνη και το μεθυλ-τετραϋδροφολικό παίζουν ρόλο συμπάραγοντα και υποστρώματος για το ένζυμο αυτό. Η οδός της επαναμεθυλίωσης ευνοείται σε περιόδους σχετικής έλλειψης της μεθειονίνης. Η επανακύκλωση αυτή και η συντήρηση των επιπέδων της ομοκουστεΐνης εγγυώνται την επαρκή διατήρηση της μεθειονίνης. (4)
Η δεύτερη οδός επαναμεθυλίωσης της ομοκουστεΐνης καταλύεται από το ένζυμο μεθυλοτρανσφεράση της βεταΐνης (BHMT).

Η ομοκουστεΐνη ως εκ τούτου αποτελεί, θα λέγαμε, ένα είδος αντανακλαστικού για τη μεταβολική κατάσταση της μεθειονίνης και η μεταβολική της τύχη μπορεί να επηρεασθεί από διαταραχές στις συγκεντρώσεις του φολικού, της B6, της B12, ή από τις δραστηριότητες πολλών ενζύμων, τα οποία συμμετέχουν είτε στην οδό της τρανσουλφορυλίωσης, είτε στην οδό της επαναμεθυλίωσης. Φυσιολογικά η ενδοκυττάρια συγκέντρωση της ομοκουστεΐνης διατηρείται εντός στενών ορίων και κάθε αύξηση στην παραγωγή ή μείωση στο μεταβολισμό έχει ως αποτέλεσμα την έξοδό της από τα κύτταρα. Αντιστρόφως όταν ο σχηματισμός ομοκουστεΐνης μειώνεται, τότε ελαττώνεται και η έξοδός της από τα κύτταρα. Επομένως τα επίπεδα της ομοκουστεΐνης στο αίμα αντανακλούν τη συγκέντρωση της ομοκουστεΐνης στα κύτταρα καθώς και την ακεραιότητα πολλών μεταβολικών οδών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της. Περίπου το 80% της ομοκουστεΐνης στο αίμα είναι συνδεδεμένη με πρωτεΐνη με δισουλφιδικό δεσμό. Η υπόλοιπη ομοκουστεΐνη οξειδώνεται είτε

δημιουργώντας διμερή ή ενώνεται με κυστεΐνη συνδεδεμένη με δισουλφιδικό δεσμό. Μόνο ένα μικρό ποσό κυκλοφορεί ως ελεύθερη ομοκυστεΐνη. Όταν λαμβάνεται δείγμα αίματος η ελεύθερη ομοκυστεΐνη συνδέεται και αυτή με πρωτεΐνη, έτσι ώστε το ποσό της ελεύθερης ομοκυστεΐνης να ποικίλλει, το ολικό όμως ποσό ομοκυστεΐνης παραμένει σταθερό. Εντούτοις, το ολικό ποσό της ομοκυστεΐνης μπορεί να αυξηθεί, όταν το δείγμα αίματος κρατηθεί σε θερμοκρασία δωματίου, εξαιτίας της εξόδου της ομοκυστεΐνης από τα ερυθρά.

Συγγενείς ελλείψεις των ενζύμων που απαιτούνται είτε στην οδό της επαναμεθυλίωσης, είτε στην οδό μεταφοράς σουλφυδρικών ομάδων, μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, όπως για παράδειγμα στην επίκτητη έλλειψη συμπαραγόντων. (5)

ΑΙΤΙΕΣ ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΑΙΜΙΑΣ

Αιτίες υπερομοκυστεΐναιμίας (ΥπερΟκ-ΗΗCΥ)

Φυσιολογικοί παράγοντες

- ο Αύξηση της Οκ με την ηλικία
- ο Αύξηση της Οκ στους άντρες
- ο Αύξηση της Οκ στην εμμηνόπαυση
- ο Καθιστική ζωή

Γενετικοί παράγοντες

- ο Έλλειψη (μεθυλεν-τετραϋδροφολικό αναγωγάση) MTHFR (<20%)
- ο Ομόζυγος βαριά υπερομοκυστεϊναιμία (HHCY)

- ο Ανεπάρκεια MTHFR (δράση<50%)
- ο Θερμοευαίσθητος γονότυπος C677T (10%), μέτρια HHCY νηστείας

- ο Έλλειψη CBS (δράση <2%), ομόζυγος (σπάνιο), βαριά HHCY νηστείας
- ο Ανεπάρκεια CBS ετερόζυγος (0.51.5%), ανώμαλη αύξηση Οκ ορού μετά από φόρτιση

- ο Λειτουργική ανεπάρκεια της συνθετάσης της μεθειονίνης

Διατροφικοί παράγοντες

- ο Ανεπάρκεια βιταμίνης Β6
 - ο Ανώμαλη αύξηση Οκ ορού μετά από φόρτιση με μεθειονίνη

 - ο Ανεπάρκεια βιταμίνης Β12
 - ο Ήπια HHCY νηστείας

 - ο Ανεπάρκεια φολικού οξέος
 - ο Ήπια έως μέτρια HHCY νηστείας
-

Παθολογικοί παράγοντες

- ο Κάπνισμα (πιθανή αλλοίωση μεταβολισμού του φυλλικού και έλλειψη βιταμινών B)
- ο Αλκοολισμός (πιθανή αλλοίωση μεταβολισμού του φυλλικού)
- ο Νεφρική ανεπάρκεια
- ο Μείωση κάθαρσης κρεατινίνης
- ο Καρκίνος (μαστού, εντέρου) και λευχαιμία
- ο Μεταμόσχευση νεφρού
- ο Ψωρίαση

Ιατρογενείς παράγοντες

- ο Αντισυλληπτικά – πιθανή αλλοίωση μεταβολισμού του φυλλικού και ανεπάρκεια βιταμίνης B6
- ο Μεθοτρεξάτη – αναστολή δυϊδροβολικής αναγωγής
- ο Νιτρώδες οξείδιο (N₂O) – αναστολή συνθετάσης της μεθειονίνης
- ο Αντιεπιληπτικά – αλλοίωση μεταβολισμού του φυλλικού
- ο Κορτικοστεροειδή, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, et al, 1999 (6)

Τέλος υπερομοκυστεϊναιμία μπορεί να προέλθει είτε από έλλειψη ομόζυγης β-συνθάσης της κυσταθειονίνης (CBS), γνωστή ως συγγενής αιτία, είτε από έλλειψη των βιταμινών B12, B6 και φυλλικού οξέος, γνωστή ως επίκτητη αιτία.

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΑΙΤΙΑ

Βαριά υπερομοκυστεϊναιμία (έως 400 μmol/l) συνήθως είναι αποτέλεσμα ομόζυγης έλλειψης CBS. Ο γόνος για το ένζυμο αυτό κληρονομείται ως αυτοσωματικός υπολειπόμενος χαρακτήρας και δείχνει σημαντική γενετική ετερογένεια. Ο

επιπολασμός της ομόζυγης έλλειψης εκτιμάται περίπου στο 1:335.000 ζώσες γεννήσεις. Ασθενείς ομοζυγώτες με έλλειψη CBS αναπτύσσουν το κλασσικό σύνδρομο της ομοκυστεϊναιμίας (πρώιμη αγγειακή νόσος και θρόμβωση, διανοητική καθυστέρηση, έκτοποι φακοί και σκελετικές ανωμαλίες) (7)

Ο γόνος του ενζύμου βρίσκεται στο χρωμόσωμα 21. Ασθενείς με τρισωμία 21 έχουν υψηλή ενζυμική δραστηριότητα (166% του φυσιολογικού). Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι οι ασθενείς αυτοί σπάνια αναπτύσσουν αθηρωματική αγγειακή νόσο. Βρέθηκε επίσης, ότι η κληρονομικότητα ενός μόνο λειτουργικού CBS γόνου, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερομοκυστεϊναιμία, αν και σε πιο ήπιο βαθμό (επίπεδα ομοκυστεϊνης 20-40 $\mu\text{mol/l}$). Ο επιπολασμός της ετερόζυγης έλλειψης του ενζύμου εκτιμάται ότι συμβαίνει στο 0,3-1% του γενικού πληθυσμού.(8)

Έλλειψη των ενζύμων που συμμετέχουν στην οδό της επαναμεθυλίωσης, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την υπερομοκυστεϊναιμία. Η MTHFR καταλύει τη μετατροπή του 5,10-μεθυλενοτετραυδροφολικό σε 5-μεθυλετραυδροφολικό. Η ομόζυγη έλλειψή του συμβαίνει στο γενικό πληθυσμό στο 1/10 της έλλειψης του CBS. Ασθενείς με ομόζυγη έλλειψη δεν έχουν ενζυμική δραστηριότητα και αναπτύσσουν ομοκυστεϊναιμία και ένα κλινικό σύνδρομο που συνίσταται σε νευρολογικές διαταραχές, ψυχοκινητικές διαταραχές, εγκεφαλικά επεισόδια και περιφερική νευροπάθεια. Μεταθανάτιες εξετάσεις ομοζυγών ασθενών, έδειξαν υψηλό επιπολασμό (70%) αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης. Η ετερόζυγος έλλειψη έχει ως αποτέλεσμα το 50% της δραστηριότητας του ενζύμου το οποίο φαίνεται αρκετό να προστατεύσει από νευρολογικές διαταραχές. Ο Kang και οι συνεργάτες του περιέγραψαν μια θερμοευαίσθητο παραλλαγή MTHFR που υπάρχει σε ασθενείς χωρίς νευρολογική συμπτωματολογία. Από 16 ασθενείς ετεροζυγώτες με βαριά έλλειψη MTHFR, 4 είχαν συγγενώς ένα γόνο για θερμοευαίσθητο ποικιλία και σαν τέτοιοι ήταν ετεροζυγώτες. Το ένζυμο αυτό φαίνεται να έχει το 50% της δραστηριότητας του φυσιολογικού MTHFR και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ήπια αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεϊνης. Αιτία της ανωμαλίας αυτής είναι η μετάλλαξη της πολυπεπτιδικής αλύσσου του ενζύμου με αντικατάσταση της αλανίνης από τη βαλίνη. Η ανωμαλία αυτή παρατηρείται στο 5% των υγιών και στο 17% των ασθενών με αγγειακή νόσο.(9)

Επομένως η ομοκυστεϊνουρία και η σοβαρή υπερομοκυστεϊναιμία (>100 $\mu\text{mol/L}$) είναι συνήθως αποτέλεσμα των ενδογενών λαθών του μεταβολισμού που κυρίως οδηγούν σε έλλειψη της β-συνθάσης της κυσταθειονίνης (CBS). (10)

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΙΤΙΑ ΓΙΑ ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΑΙΜΙΑ (ΗΗΣΥ)

Ως επίκτητη αιτία αναφέρονται η έλλειψη βιταμινών, όπως της B12, της B6 (πυριδοξίνη) και του φολικού οξέος, είτε από ανεπαρκή πρόσληψη από δυσαπορρόφηση ή ακόμα και από διαταραχές του μεταβολισμού της B12. Το φυλλικό οξύ και οι βιταμίνες B6 και B12, εξετάζονται από κοινού σε σχέση με τη στεφανιαία νόσο, λόγω των κοινών δράσεών τους στην ομοκυστεΐνη.(11)

Το 1969 ο McCully περιέγραψε ένα παιδί με μη φυσιολογικό μεταβολισμό B12, με υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης που πέθανε σε ηλικία 7,5 εβδομάδων. Στην νεκροτομική μελέτη βρέθηκαν αθηρωματικές βλάβες του μεγάλου, μέσου και μικρού μεγέθους αρτηριών, παρόμοιες με εκείνες της έλλειψης (2)

Το 1988 ο Brattstrom και οι συνεργάτες του μέτρησαν τα συνολικά επίπεδα της ομοκυστεΐνης του ορού σε 20 ασθενείς με ασυμπτωματική έλλειψη B12, σε 21 κανονικά άτομα και 14 ετερόζυγους για έλλειψη CBS. Η ομάδα με την έλλειψη B12 είχε επίπεδα ομοκυστεΐνης δύο φορές υψηλότερα από τα κανονικά άτομα και σημαντικά υψηλότερα από τους ετεροζυγώτες για CBS. Δύο εβδομάδες μετά από χορήγηση 1mg/μ υδροξυκοβαλαμίνης, τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης ομαλοποιήθηκαν στους ασθενείς με έλλειψη B12. (12)

Η έλλειψη φολικού συχνά συσχετίζεται με αύξηση της ομοκυστεΐνης, πιθανώς ως αποτέλεσμα μειωμένης επαναμεθυλίωσης. Επίσης επίπεδα φολικού κάτω του φυσιολογικού οδηγεί σε αύξηση της ομοκυστεΐνης. Η έλλειψη B6 αναφέρθηκε ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για την αθηρωματική νόσο στον άνθρωπο με μηχανισμό που παραμένει άγνωστος. Οι ανεπαρκείς συγκεντρώσεις μίας ή περισσότερων βιταμινών του συμπλέγματος B αποτελούν την αιτία για τα περίπου 2/3 των περιπτώσεων της υπερομοκυστεΐνης. (13)

Παρατηρούμε επομένως την άμεση σχέση που έχουν οι βιταμίνες B6, B12 και φυλλικό οξύ με την ομοκυστεΐνη, συνεπώς και με τη στεφανιαία νόσο. Χρήσιμο είναι να αναφερθούν λίγα λόγια για κάθε μια από τις βιταμίνες αυτές.

Φυλλικό οξύ: Το φυλλικό οξύ είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη B, απαραίτητη για το σχηματισμό συνενζύμων τα οποία μετέχουν στη σύνθεση της πουρίνης και της πυριμιδίνης, στην ερυθροποίηση και στην αναγέννηση της μεθειονίνης. Η ισχύουσα ημερήσια πρόσληψη αναφοράς για το φυλλικό οξύ είναι 400μg. Οι πλουσιότερες πηγές

προέλευσης φυλλικού οξέος είναι τα λαχανικά με σκουροπράσινα φύλλα, τα δημητριακά ολικής αλέσεως, τα εμπλουτισμένα δημητριακά και τα ζωικά προϊόντα. Δεν γνωρίζουμε την ύπαρξη αναφορών σχετικά με την τοξικότητα από φυλλικό οξύ. Η έλλειψη φυλλικού οξέως, οφείλεται γενικά σε φτωχή πρόσληψη αυτού ή σε αλκοολισμό και χαρακτηρίζεται από μακροκυτταρική αναιμία, ενώ η μειωμένη πρόσληψη φυλλικού οξέως προκαλεί ανωμαλία του νευρικού σωλήνα στο έμβρυο. Επίσης είναι γνωστός ο ρόλος που παίζει το φυλλικό οξύ στη στεφανιαία νόσο και τον καρκίνο. (14)

Βιταμίνη B6: Η βιταμίνη B6 αντιστοιχεί σε μια ομάδα ενώσεων που περιέχουν άζωτο και διακρίνονται σε 3 μορφές: πυριδοξίνη, πυριδοξάλη και πυριδοξαμίνη. Πρόκειται για υδατοδιαλυτές ουσίες που ανευρίσκονται σε διάφορα προϊόντα φυτικής και ζωικής προέλευσης. Οι ισχύουσες τιμές αναφοράς ημερήσιας πρόσληψης για τη βιταμίνη B6 είναι 2 mg. Οι καλύτερες πηγές προέλευσης είναι τα πουλερικά, τα ψάρια, το κρέας, τα όσπρια, τα καρύδια, οι πατάτες και οι σπόροι ολικής αλέσεως. Η βιταμίνη B6 συμμετέχει μεταξύ άλλων σε περισσότερες από 100 ενζυμικές αντιδράσεις και είναι απαραίτητη για το μεταβολισμό των πρωτεϊνών, τη μετατροπή της τρυπτοφάνης σε νιασίνη και το σχηματισμό νευρομεταβιβαστών. Η έλλειψη της βιταμίνης αυτής είναι σπάνια, ωστόσο τα οριακά επίπεδα B6 μπορεί να σχετίζονται με στεφανιαία νόσο. Η αληθής έλλειψη οδηγεί σε χειλίτιδα, διαταραχές του νευρικού συστήματος (μεταξύ των οποίων κατάθλιψη) και νευροπάθεια. Η τοξικότητα είναι ασυνήθης και σχετίζεται με νευροτοξικότητα και φωτοευαισθησία σε δόσεις υψηλότερες από 500 mg την ημέρα. (14)

Βιταμίνη B12: Η βιταμίνη B12 (κυανοκοβαλαμίνη) είναι υδατοδιαλυτή και ανευρίσκεται μόνο σε ζωικά προϊόντα (κρέας, πουλερικά, ψάρια, αυγά και γάλα). Οι ισχύουσες τιμές αναφοράς ημερήσιας πρόσληψης για την βιταμίνη B12 είναι 6μg. Δρα ως συνένζυμο στο μεταβολισμό των λιπών και των υδατανθράκων, στη σύνθεση πρωτεϊνών και την αιμοποίηση. Η ανεπάρκεια μπορεί να οφείλεται σε φτωχή πρόσληψη, όπως συμβαίνει σε μακροχρόνια αυστηρή χορτοφαγία ή σε δυσαπορρόφηση λόγω έλλειψης ενδογενούς παράγοντα, σε γαστρική ή εντερική νόσο, ενώ συναντάται σε ηλικιωμένα άτομα γενικότερα. Η έλλειψη βιταμίνης B12 προκαλεί μακροκυτταρική αναιμία και νευρολογικές διαταραχές: απώλεια της αντίληψης ερεθισμάτων και της αίσθησης δονήσεων. Δεν υπάρχει προκαθορισμένο ανώτατο όριο

για την πρόσληψη βιταμίνης B12, επειδή δεν υπάρχουν σταθερές ανεπιθύμητες ενέργειες από την υψηλή πρόσληψή της. (14)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗΣ

Σακχαρώδης Διαβήτης: Στο ΣΔ η αυξημένη ομοκυστεΐνη δυνατόν να οφείλεται στο αυξημένο μεταβολισμό των αμινοξέων από τη χρήση της ινσουλίνης. Το NO (μονοξειδίο του αζώτου) αδρανοποιεί τη βιταμίνη B12 από την οποία εξαρτάται η συνθάση της μεθειονίνης και ως εκ τούτου έχουμε αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης. Η ινσουλίνη ως γνωστό αυξάνει τα επίπεδα του NO. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης νηστείας βρίσκονται συχνά αυξημένα. Η αύξηση της ομοκυστεΐνης φαίνεται να είναι συνάρτηση της μείωσης της κάθαρσης της κρεατινίνης, της ανεπάρκειας βιταμινών και της γενικευμένης αθηρωμάτωσης που παρατηρείται στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2. (15)

Με τη χορήγηση B6 και φυλλικού τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης νηστείας μειώνονται αισθητά. Σε μελέτες 613 ατόμων ηλικίας 50-75 χρονών όπου εξετάστηκε η συσχέτιση υπερομοκυστεϊναιμίας και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, βρέθηκε μια ισχυρή θετική σχέση μεταξύ τους. (16). Αντίθετα σε διαβητικούς τύπου 1 δεν βρέθηκε αυξημένη ομοκυστεΐνη νηστείας σε σχέση με τον μεταβολικό και ευγλυκαιμικό έλεγχο της νόσου, εκτός από την περίπτωση όπου συνυπήρχε ήδη διαβητική νεφροπάθεια με μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης. (17). Επιπλέον ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και συνοδό μακροαλβουμινουρία είχαν επίπεδα ομοκυστεΐνης νηστείας μεγαλύτερα από τους ασθενείς με φυσιολογική αλβουμίνη, γεγονός που δείχνει την συσχέτιση της ομοκυστεΐνης με την νεφρική λειτουργία. (18)

Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (ΧΝΑ): Στη ΧΝΑ υπάρχει θετική συσχέτιση επιπέδων ομοκυστεΐνης και κρεατινίνης η οποία αποδίδεται στη διαταραχή του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης από το νεφρό κυρίως και λιγότερο στη μειωμένη αποβολή της από τους νεφρούς. Η αύξηση μπορεί να φθάσει στο 4πλάσιο του φυσιολογικού. Αυξημένα επίπεδα αναφέρθηκαν επίσης και μετά από νεφρική μεταμόσχευση. Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης δυνατόν να μειωθούν στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Στην υπερομοκυστεϊναιμία οφείλεται η εκτεταμένη αθηρωμάτωση που εμφανίζεται στους ασθενείς αυτούς. Έρευνα του Austen SK και των συνεργατών του το 2004, έδειξε ότι αν και η σχέση μεταξύ ομοκυστεΐνης και καρδιαγγειακής νόσου δεν

έχει αποδειχθεί ούτε στο γενικό πληθυσμό, ούτε στους νεφροπαθείς, υπάρχουν παρόλα αυτά ισχυρές ενδείξεις ότι αυτή η σχέση υπάρχει. Οι ενδείξεις ότι ίσως υπάρχει αυτό το αποτέλεσμα εμπεριέχονται σε μηχανισμούς όπως στις αυξήσεις των τραυματισμών του ενδοθηλίου, στον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, στην οξείδωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) και στις αλλαγές στην αιμοστατική ισορροπία. Οι νεφροπαθείς έχουν μεγαλύτερη τάση για ΗHCY και αυτό εξηγείται λόγω της μείωση του νεφρικού ή εξωνεφρικού μεταβολισμού. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστώνται μακροχρόνιες χορηγήσεις φαρμάκων αν και η ΗHCY στους νεφροπαθείς είναι συχνά αποτέλεσμα καρδιαγγειακής ασθένειας (του CVD) και απαιτεί θεραπευτική αγωγή. (19)

Φλεγμονώδεις Παθήσεις Του Εντέρου: (Νόσος του Crohn, ελκώδης κολίτιδα) Υπάρχει δυσαπορρόφηση των βιταμινών. Στις νόσους αυτές λόγω βλάβης του εντερικού βλεννογόνου, υπάρχει δυσαπορρόφηση πολλών θρεπτικών συστατικών και βιταμινών. (20)

Νεοπλάσματα: Αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης αναφέρθηκαν σε νεοπλάσματα ωοθηκών, μαστού, παγκρέατος και οφείλονται σε αδυναμία των καρκινικών κυττάρων να επαναμεθυλιώσουν την ομοκυστεΐνη. Πολύ αυξημένα επίπεδα παρατηρούνται στην οξεία λεφοβλαστική λευχαιμία, τα οποία μειώνονται μετά τη θεραπεία. (21), (22)

Φάρμακα: Αρκετά φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης, και το μεγαλύτερο μέρος αυτής τους της δράσης εξηγείται από την αλληλεπίδρασή τους με το φυλλικό ή με τη βιταμίνη Β6. Η μεθοτρεξάτη, η καρβαμαζεπίνη και η φαινοτοΐνη, αλληλεπιδρούν με το φυλλικό, ενώ φάρμακα όπως η αζαριβίνη αλληλεπιδρούν με τη βιταμίνη Β6. Άλλα φάρμακα που συσχετίζονται με την ΗHCY είναι τα κορτικοστεροειδή και η κυκλοσπορίνη. Η μεθοτρεξάτη εξαντλεί το 5-μεθυλοτετραϋδροφολικό (ανταγωνιστής φολικού), δηλαδή το υπόστρωμα της συνθάσης της μεθειονίνης, και έτσι προκαλεί μια παροδική αύξηση της ομοκυστεΐνης. Το NO, όπως προαναφέρθηκε αδρανοποιεί τη βιταμίνη Β12 από την οποία εξαρτάται η συνθάση της μεθειονίνης με το ίδιο αποτέλεσμα. Αντιεπιληπτικά φάρμακα, όπως η φενυτοΐνη και η καρβαμαζεπίνη, παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό του φολικού (ανταγωνιστές φολικού) και αυξάνουν τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης. Η ισονιαζίδη και η κυκλοσπορίνη δρουν ως ανταγωνιστές της Β6. Το 1976 απαγορεύθηκε από τον FDA

(Food and Drugs Administration) η azarabine (ανταγωνιστής B6), η οποία χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία της ψωρίασης, επειδή ενοχοποιήθηκε για αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η χρήση διουρητικών φαρμάκων καθώς και υπολιπιδαιμικών (colestipol) σε συνδυασμό με νιασίνη σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης. (23)

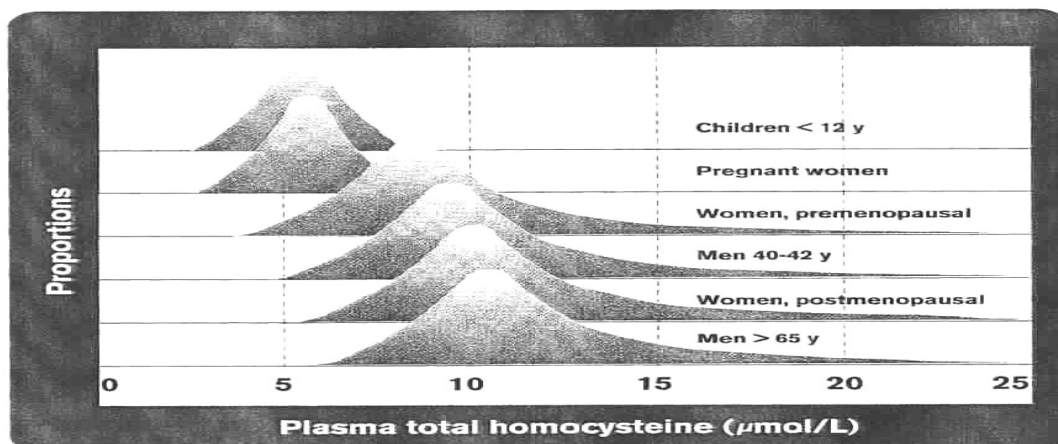
Τα από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν οιστρογόνα, μπορούν να επηρεάσουν το μεταβολισμό θειούχων αμινοξέων, περιλαμβανομένης της ομοκυστεΐνης. Αν και οι γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά συνήθως έχουν μειωμένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, σε μερικές δυνατόν να εμφανισθεί αύξηση της ομοκυστεΐνης. Ύστερα από έρευνα της Lussana F και των συνεργατών της, βρέθηκε πως δεν υπάρχουν διαφοροποιήσεις μεταξύ των επιπέδων ομοκυστεΐνης στο πλάσμα και του φολικού στις γυναίκες που παίρνουν αντισυλληπτικά και σε εκείνες που δεν παίρνουν. Αντίθετα τα επίπεδα B6 και B12 μειώνονται στις γυναίκες που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά σε αντίθεση με αυτές που δεν χρησιμοποιούν. Από τη στιγμή που τα επίπεδα B6 είναι ανεξαρτήτως συνδεδεμένα με τον υψηλό κίνδυνο για αρτηριακή ή αγγειακή θρομβοεμβολή μπορούν να παίζουν ρόλο για τον αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής στις γυναίκες που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά. (24). Η πενικιλλαμίνη, ένα ανάλογο της κυστεΐνης με χημικές ιδιότητες, είναι δυνατόν να μειώσει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης σχηματίζοντας προϊόν χαμηλού MB με δισουλφίδιο. (25)

Άλλα Νοσήματα: Αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης παρατηρήθηκαν και σε διάφορα άλλα νοσήματα όπως στην ψωρίαση, εξαιτίας του έντονου πολλαπλασιασμού των κυττάρων του δέρματος, όπως επίσης και σε περιπτώσεις νευρολογικών και ψυχιατρικών νόσων, ιδιαίτερα στη νόσο Parkinson και στη νόσο Alzheimer. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η έρευνα του Quadri και των συνεργατών του. Σύμφωνα με την έρευνά τους, ενδείξεις υποστηρίζουν μια ανεξάρτητη σχέση μεταξύ της ολικής συγκέντρωσης ομοκυστεΐνης στο πλάσμα και στον κίνδυνο για αγγειακή ασθένεια. Σύγχρονες επιδημιολογικές μελέτες επανεκτίμησαν την πιθανότητα ότι κίνδυνος για αγγειακή ασθένεια ίσως είναι παθογένεια όχι μόνο για αγγειακή νόσο (VaD) , αλλά και για τη νόσο Alzheimer. Έτσι για να επαληθευτεί κάτι τέτοιο εξερεύνησαν τις σχέσεις μεταξύ της ελάττωσης της αντίληψης, για τη νόσο Alzheimer (AD) και της αγγειακής βλάβης για την αγγειακή νόσο (VaD). Η HHCY ίσως είναι επίσης ένας πρώιμος παράγοντας κινδύνου για μείωση της αντίληψης σε άτομα μεγαλύτερης

ηλικίας. (26) Υπάρχουν αρκετές αναφορές που συνδέουν την ομοκυστεΐνη με τον υποθυρεοειδισμό. (27), (28)

Το κάπνισμα: Ο καπνός του τσιγάρου δρα βλαπτικά στη σύνθεση της φωσφορικής πυριδοξάλης με συνέπεια την αύξηση της ομοκυστεΐνης. Είναι ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους το κάπνισμα συμβάλλει στη δημιουργία της αθηρωμάτωσης. (29)

Άλλα αίτια (φύλο, έλλειψη άσκησης, ηλικία): Άλλες καταστάσεις που συνδέονται με αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης είναι το φύλο, η ηλικία και η έλλειψη άσκησης. Η μεγάλη ηλικία συνοδεύεται με αύξηση της ομοκυστεΐνης και αυτό μπορεί να αντανακλά την ανεπάρκεια της B12 ως αποτέλεσμα φτωχής διατροφής ή μειωμένης απορρόφησης ή προϋπάρχουσας νεφρικής ανεπάρκειας που παρατηρείται στις μεγάλες ηλικίες, καθώς και μείωσης της δραστηριότητας της συνθάσης της κυσταθειονίνης που επίσης συνοδεύει τις μεγάλες ηλικίες. Επομένως ο λόγος που παρατηρείται αύξηση της HHCY σε μεγαλύτερες ηλικίες είναι λόγω της μειωμένης παραγωγής και της μεταβολικής δράσης των ενζύμων που ρυθμίζουν την ομοκυστεΐνη. Επίσης η βιοδιαθεσιμότητα των βιταμινών B6, B12 και του φυλλικού οξέος, που λειτουργούν ως συμπαράγοντες, μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία. Οι άντρες έχουν υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης από τις γυναίκες. Με την πάροδο της ηλικίας και στα δύο φύλα η ομοκυστεΐνη αυξάνεται. Στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση η ομοκυστεΐνη μπορεί να αυξηθεί ή να μείνει αμετάβλητη. Οι διαφορές στα φύλα ερμηνεύονται από τις ορμόνες του φύλου. Όμως μπορούν να σχετίζονται με υψηλότερες τιμές κρεατινίνης ή τη μεγαλύτερη μυϊκή μάζα στους άντρες. Έτσι η HHCY εμφανίζει μεγαλύτερο επιπολασμό στους άντρες παρά στις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες και μετεμμηνόπαυσιακά παρατηρείται αύξηση στην ομοκυστεΐνη της κυκλοφορίας. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τις ορμονικές διαφορές (που κυρίως οφείλονται στην επίδραση της 17 βήτα-οιστροδιόλης) καθώς και στα χαμηλότερα επίπεδα φυλλικού, βιταμινών B6 και B12 που παρατηρούνται στους άντρες. (30)



Homocysteine levels in plasma and distribution related to age, sex, and physiological variables. (Ueland PM et al, 2000)

Διατροφή: Η διατροφή είναι καθοριστικός παράγοντας στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης. Το φυλλικό οξύ, οι βιταμίνες B6 και B12 φαίνεται ότι είναι οι σημαντικότεροι παράγοντες γι' αυτό και επανειλημμένως παρατηρείται συσχέτισή τους με τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στην κυκλοφορία. Για το λόγο αυτό, δεν αποτελεί έκπληξη ότι μεγαλύτερη κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών καθώς και η τακτική χρήση βιταμινούχων συμπληρωμάτων μειώνουν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα του αίματος. Το φυλλικό οξύ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο ως απαραίτητο συνένζυμο στον μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης, δια μέσου της επαναμεθυλίωσης. Συνεπώς, μειωμένα επίπεδα φυλλικού οξέος οδηγούν σε HHCY, κυρίως σε MTHFR πολυμορφικούς γονότυπους. Επιπλέον οι συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης πλάσματος βρίσκονται στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα, όταν τα επίπεδα του φυλλικού οξέος στο πλάσμα είναι πάνω από 15 $\mu\text{mol/L}$ (αρνητική συσχέτιση). Τα σημερινά δεδομένα φανερώνουν ότι η HHCY, είτε νηστείας, είτε μετά από φόρτιση με μεθειονίνη μπορεί να μειωθεί με συμπληρώματα φυλλικού, συμπεριλαμβανομένου και των ασθενών με μερική συγγενής ανεπάρκεια των ενζύμων του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης. (31), (32), (33). Προληπτική ή θεραπευτική χρήση φυλλικού οξέος στη δοσολογία των 0,5-1 mg την ημέρα μπορεί να επιτύχει μείωση της ομοκυστεΐνης πλάσματος κατά 14%-18%. Μεγαλύτερες δόσεις του 1 mg δεν φαίνεται να προσφέρουν περισσότερο στην μείωση της HHCY. (34)

Συνήθως μαζί με το φυλλικό συνχορηγείται βιταμίνη Β6 και Β12. Η έλλειψη της Β6 που είναι συμπαράγοντας του CBS έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ομοκυστεΐνης του πλάσματος μετά από γεύμα. Θεραπεία με βιταμίνη Β6 στη δοσολογία 30-100 mg την ημέρα μειώνει την ομοκυστεΐνη πλάσματος μετά από φόρτιση μόνο στους ετεροζυγώτες ασθενείς με ανεπάρκεια του ενζύμου CBS. Η έλλειψη της βιταμίνης Β12 έχει μικρότερη επίδραση στην ομοκυστεΐνη του πλάσματος, ως συνέζυμο της συνθετάσης της μεθειονίνης. Η χορήγηση της κυανοκοβαλαμίνης (0,4-2mg την ημέρα) είναι αποτελεσματική μόνο στις περιπτώσεις ανεπάρκειας Β12. (35)

Επομένως εκτός από τους γενετικούς παράγοντες, αρκετοί είναι οι παράγοντες που μπορούν επίσης να επηρεάσουν τα επίπεδα tHcy. Οι παράγοντες αυτοί συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα. (ΠΙΝΑΚΑΣ 1)

<i>Παράγοντες που συσχετίζονται με την Υπερομοκυστεϊναιμία (HHCY)</i>	
1.	Γενετικοί: Ανεπάρκειες των κύριων μεταβολικών ενζύμων.
2.	Ηλικία: Η ομοκυστεΐνη αυξάνει όσο αυξάνει η ηλικία.
3.	Φύλο: Η HHCY έχει μεγαλύτερο επιπολασμό στους άνδρες παρά στις γυναίκες.
4.	Κάπνισμα.
5.	Καθιστική ζωή.
6.	Ανεπαρκής λήψη φυλλικού οξέος, βιταμινών Β6 και Β12.
7.	Μη χρήση βιταμινούχων συμπληρωμάτων.
8.	Φάρμακα, όπως κορτικοστεροειδή, μεθοτρεξάτη, τρικυκλικά και αντικαταθλιπτικά.
9.	Ανεπαρκής λήψη φρούτων και λαχανικών.
10.	Συσχετιζόμενες νόσοι όπως νεφρική ανεπάρκεια, ψωρίαση, καρκίνος του μαστού, καρκίνος του εντέρου και λευχαιμία.

(ΠΙΝΑΚΑΣ 1)

ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Αν και ο ακριβής μηχανισμός (οι) με τον οποίο (τους οποίους) η υπερομοκυστεΐναιμία επιδρά στον κίνδυνο καρδιοαγγειοπάθειας δεν είναι απολύτως σαφής, φαίνεται ότι η επιβλαβής της δράση μπορεί να γίνει μέσω αρκετών μηχανισμών (όπως φαίνεται παρακάτω στον πίνακα). Μεταξύ των παραγόντων αυτών είναι η αγγειακή βλάβη του ενδοθηλίου και η έκταση της βλάβης φαίνεται πως είναι δόσοεξαρτώμενη. Πιθανολογείται ότι η Οκ προκαλεί δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με σχηματισμό θρόμβου. Το οξειδωτικό stress πιθανολογείται ως μηχανισμός βλάβης. Με την αυτοοξείδωση της οκ παράγονται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου οι οποίες ενοχοποιούνται σε πολλά παθοφυσιολογικά επίπεδα. Άλλοι μηχανισμοί όπως ενεργοποίηση παραγόντων πήξης (FXII, FV) ενοχοποιούνται επίσης. Ένα προτεινόμενο μοντέλο λειτουργίας ξεκινά με τη αυτοοξείδωση της οκ με σχηματισμό ομοκυστίνης και θειολακτόνης της Οκ. Η θειολακτόνη της οκ είναι ένα έντονα δραστικό άνυδρο προϊόν το οποίο συνδέεται με τις LDL και σχηματίζει συμπλέγματα, τα “αφρώδη κύτταρα” (foam cells). Ξεκινά δηλαδή ο κλασικός μηχανισμός αθηρωμάτωσης που συνεχίζει με τη δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου, τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών, την οξείδωση των λιπιδίων και το σχηματισμό της αθηρωματικής βλάβης.

Η βλάβη αυτή φαίνεται πως συσχετίζεται με δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, κάτι που δείχνει ότι η ομοκυστεΐνη ασκεί δράση στο μηχανισμό πήξης. Επιπλέον, η υπερομοκυστεΐναιμία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα τριγλυκερίδια στο πλάσμα. (36)
(ΠΙΝΑΚΑΣ 2)

Πιθανοί Μηχανισμοί Αγγειακής Βλάβης που Προκαλείται από την ομοκυστεΐνη

1. Βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων
2. Δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων
3. Αύξηση της υπερπλασίας των λείων μυϊκών ινών των αγγείων
4. Αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου
5. Οξείδωση της LDL
6. Αυξημένη υπεροξείδωση του πλάσματος

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">7. Μειωμένες αντιοξειδωτικές ενέργειες8. Αυξημένα τριγλυκερίδια στο πλάσμα |
|---|

(ΠΙΝΑΚΑΣ 2)

(Wang XL et.al,1999), (37)

Η σχέση ομόζυγης υπερομοκυστεϊναιμία (υπερΟκ) με την αγγειακή νόσο και τη θρόμβωση για πρώτη φορά περιγράφηκε το 1964. (38). Από τότε πολλοί ερευνητές ασχολήθηκαν με το θέμα. Πρόσφατα η μελέτη COMAC έδωσε σημαντικά ευρήματα και έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα Οκ σε άντρες και γυναίκες αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κίνδυνου για αγγειακή νόσο, παρόμοιο με αυτόν της χοληστερόλης και του καπνίσματος. Μεταανάλυση 27 μελετών έδειξε ότι η υπερΟκ είναι ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας αγγειακού κινδύνου ανεξάρτητα ηλικίας, καπνίσματος, υπέρτασης, χοληστερόλης και σακχαρώδη διαβήτη. Βρέθηκε επίσης ότι τα επίπεδα Οκ αποτελούν προγνωστικό παράγοντα σε σχέση με τη θνητότητα σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου. Έτσι η θνητότητα ήταν 4% σε επίπεδα Οκ<4 μmol/l, ενώ ήταν 24,7% σε επίπεδα Οκ>15 μmol/l.

Για κάθε αύξηση του επιπέδου της συνολικής Οκ κατά 5 μmol/l αναμένεται αύξηση κινδύνου για στεφανιαία νόσο κατά 40%. (39)

Η μελέτη Framingham έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα ολικής Οκ αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου και ότι ακόμη και ήπια αύξηση της Οκ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε ηλικιωμένα άτομα. (40). Βρέθηκε ότι η υπερΟκ αποτελεί το 10% του κινδύνου για στεφανιαία νόσο στο γενικό πληθυσμό. Τα αυξημένα επίπεδα Οκ ενοχοποιήθηκαν και για την περιφερική αγγειακή νόσο όπως επίσης και για τη φλεβική θρόμβωση. Βρέθηκε ότι επίπεδα Οκ>22 μmol/l αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. (41)

Παράλληλα με το μεγάλο αριθμό μελετών που θεωρούν τα αυξημένα επίπεδα Οκ ως παράγοντα κινδύνου για αγγειακή νόσο υπάρχουν και άλλες μελέτες με αντιφατικά αποτελέσματα.

Πριν από τρεις δεκαετίες περίπου παρατηρήθηκαν κάποιες περιπτώσεις παιδιών με συγγενή ομοκυστεϊνουρία και υπερομοκυστεϊναιμία οφειλόμενη σε CBS ανεπάρκεια. Τα παιδιά αυτά ανέπτυξαν πρόωμη αθηρωματική, αποφρακτική αγγειακή νόσο ακόμα και στην εφηβική ηλικία. Ο Mc Cully όπως έχουμε αναφέρει, πρώτος ανέπτυξε τη θεωρία περί θετικής συσχέτισης Οκ και αρτηριοσκλήρυνσης βασιζόμενος στις

παθολογοανατομικές θρομβοαθηρωματικές βλάβες που παρατήρησε σε αυτά τα παιδιά που είχαν υπερβολικά υψηλή συγκέντρωση Οκ στα ούρα και στο πλάσμα.

Έκτοτε πραγματοποιήθηκαν πολλές μελέτες που προσπάθησαν να αναδείξουν την υπόθεση υπερΟκ ως παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, περιφερική αρτηριοπάθεια, διαλείπουσα χωλότητα και τελευταία για θρομβοφλεβική νόσο. Μερικές αντιπροσωπευτικές μελέτες της υπόθεσης αυτής αποτελούν οι Framingham Study (42) και (43) Οι περισσότερες αναδρομικές μελέτες με περιπτώσεις ελέγχου, αρκετές προοπτικές μελέτες καθώς και αρκετές εκ των υστέρων αναλύσεις που ακολούθησαν υποστηρίζουν τον παραπάνω ρόλο της υπερΟκ ως παράγοντα κινδύνου. Έτσι η βαριά υπερΟκ (>100μmol/l), η μέτρια υπερΟκ (31-100μ<μmol/l) και πιθανά σε μικρότερο βαθμό η ήπια υπερΟκ (16-30μmol/l) νηστείας (ή η υπερΟκ μετά από φόρτιση) θεωρείται από πολλούς ότι αποτελούν ένα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αθηρωματική-αρτηριοσκληρυντική νόσο και τις εκδηλώσεις της.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Αν και υπάρχει μεγάλος όγκος βιβλιογραφίας για το ρόλο της υπερΟκ στην αγγειακή νόσο οι μηχανισμοί παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Οι έρευνες εστιάστηκαν 1) στα αιμοπετάλια, 2) στο αγγειακό ενδοθήλιο, και 3) στις πρωτεΐνες πήξης.

Παράλληλα με την αποφολίδωση των ενδοθηλιακών κυττάρων για την οποία πιστεύεται ότι είναι η αιτία για την επιταχυνόμενη αγγειακή νόσο εξαιτίας της υπερΟκ, η Οκ ασκεί επιπρόσθετες δράσεις στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης. Η Οκ και άλλες αναγωγικές θειούχες ουσίες όχι όμως και οξειδωμένες θειόλες προάγουν την οξείδωση των LDL με αποτέλεσμα τη δημιουργία αθηρωματογόνου λιποπρωτεΐνης. Η Οκ σε συγκεντρώσεις μικρότερες του 1mM αυξάνει την προσκόλληση των μονοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο. Η Οκ προάγει το σχηματισμό θρομβίνης στο αγγειακό τοίχωμα. Η θρομβίνη συνεισφέρει στην αθηρωμάτωση με άμεση δράση στη χημειοταξία των μονοκυττάρων και στην μίτωση, απελευθερώνοντας αυξητικούς παράγοντες από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και από τα αιμοπετάλια. (44)

Είναι διαπιστωμένο πλέον ότι ένα 20% των βαριά υπερομοκυστεϊνουρικών ασθενών κινδυνεύει να πεθάνει πριν την ηλικία των 40 ετών είτε από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, είτε από αγγειακό εγκεφαλικό, είτε από πνευμονική εμβολή μίας επιπλεγμένης

φλεβοθρόμβωσης. (45). Οι μικροσκοπικές παθολογοανατομικές αλλαγές περιλαμβάνουν αρτηριοσκληρυντικές βλάβες σε μεγάλα και μεσαία αγγεία και κυρίως αρτηριακούς και φλεβικούς θρόμβους σε διάφορα όργανα. Οι βλάβες είναι διαφορετικές από τις αθηρωματικές πλάκες της δυσλιπιδαιμίας και αντιστοιχούν περισσότερο στη πιθανή θρομβογενετική δράση της Οκ. (46)

Παρά τις πολλές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα ο μηχανισμός της θρομβογόνου δράσης της υπερομοκυστεϊναιμίας παραμένει αβέβαιος. Πιθανώς η υπερομοκυστεϊναιμία σχετίζεται με τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου ως συνέπεια της άμεσης, τοξικής βλάβης του ενδοθηλιακού κυττάρου που φαίνεται να προκαλεί η υπερομοκυστεϊναιμία, με την αύξηση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων, τη αύξηση της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων (PLT) (45), την οξείδωση της LDL χοληστερόλης (η οποία οξειδωμένη LDL χοληστερόλη επίσης αυξάνει την συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων) και με την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης. (47)

Οι μηχανισμοί αυτοί όμως μελετήθηκαν κυρίως *in vitro* και με υψηλότερες συγκεντρώσεις Οκ >500 $\mu\text{mol/l}$ σε σχέση με αυτή στο πλάσμα των ασθενών, αποτελούν ενδείξεις μόνο για την δράση της σοβαρής υπερομοκυστεϊναιμίας. Πιθανώς η βαριά υπερομοκυστεϊναιμία αλλοιώνει το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος στα αιμοπετάλια και έτσι αυξάνει την παραγωγή της θρομβοξάνης A₂, η οποία είναι ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία.. Σε συγκέντρωση Οκ>5 $\mu\text{mol/l}$ παρατηρήθηκε αναστολή της αντιπηκτικής δράσεως της πρωτεΐνης-C και επίσης μείωση της θρομβομοντουλίνης .(47) , ενώ από 1-5 mmol/l Οκ παρατηρήθηκε αναστολή στο t-PA συμβάλλοντας έτσι στο σχηματισμό του ινώδους και κατ'επέκταση του θρόμβου. Επίσης, η υπερομοκυστεΐνη ενεργοποιεί τους παράγοντες πήξης XII και V επιταχύνοντας το μηχανισμό της πήξης του αίματος. Μειωμένη δράση της πρωτεΐνης-C, μειωμένη δράση της θρομβομοντουλίνης, αύξηση της θρομβοξάνης TA₂ και ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξεως φέρονται να είναι οι θρομβογόνοι μηχανισμοί που αυξάνουν τον κίνδυνο για θρομβωτικά επεισόδια με υπερομοκυστεϊναιμία.

Μια πρόσφατη έρευνα (48) χρησιμοποίησε ένα μοντέλο βασισμένο σε πίθηκο για να ερευνήσει πιθανούς μηχανισμούς δράσης ήπιας υπερομοκυστεϊναιμίας, Οι συνολικές συγκεντρώσεις Οκ ήταν 10,6 $\mu\text{mol/l}$ στους πιθήκους και 4 $\mu\text{mol/l}$ στο δείγμα αναφοράς. Σε αντίδραση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από παροχή κολλαγόνου, η κυκλοφορία αίματος στο πόδι μειώθηκε κατά 42% ενώ στο δείγμα αναφοράς κατά 14%. Η απάντηση των αγγείων στους ενδοθηλιοδιασταλτικούς παράγοντες όπως η

διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), η ακετυλοχολίνη και κυρίως το μονοξειδίο του αζώτου (NO), ήταν σημαντικά μειωμένα στους υπερομοκυστεϊνικούς πιθήκους, πράγμα που υποδηλώνει ότι η αυξημένη αγγειοσύσπαση που παρατηρήθηκε σε αντίδραση στο κολλαγόνο μπορεί να προκλήθηκε από μειωμένες αγγειοδιασταλτικές αντιδράσεις. Επιπλέον η αντιπηκτική δραστηριότητα της θρομβομοντουλίνης στη αορτή μειώθηκε κατά 34% στους υπερομοκυστεϊνικούς πιθήκους.

Άλλη μία πρόσφατη έρευνα με υποσχόμενα αποτελέσματα έδειξε ότι με τεχνητή επώαση των αορτικών ενδοθηλιακών κυττάρων με 50 $\mu\text{mol/l}$ ομοκυστεΐνης για 4 ώρες οδήγησε σε μείωση των επιπέδων της υπεροξειδωτικής γλουταθειόνης κατά 0,4%. Η υπεροξειδωτική γλουταθειόνη είναι ένζυμο κλειδί στον αντιοξειδωτικό αμυντικό μηχανισμό και στην ενεργοποίηση της δράσεως του μονοξειδίου του αζώτου. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι η ομοκυστεΐνη μπορεί να προκαλέσει ενδοθηλιακή κυτταρική βλάβη και συνεπώς δυσλειτουργία ενδοθηλίου, εξασθενώντας την αντιοξειδωτική δράση του ενδοθηλίου και μειώνοντας την παραγωγή του αγγειοδιασταλτικού παράγοντα NO και διφωσφατικής αδενοσίνης. (49)

ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗ ΚΑΙ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΠΗΞΗΣ

Ήδη από το 1968 αναφέρθηκε ότι ομοκυστεΐνη, το οξειδωμένο διμερές της Ok, έχει τη δυνατότητα να ενεργοποιήσει τον παράγοντα πήξης FXII. Επειδή η ομοκυστεΐνη είναι σχετικά αδιάλυτη, προτάθηκε ότι η εναπόθεσή της στο αγγειακό τοίχωμα θα μπορούσε να ξεκινήσει την εξ επαφής ενεργοποίηση της θρόμβωσης.

Λίγες μελέτες ανέφεραν σε βάθος απόψεις για την πήξη σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Οι περισσότεροι ασθενείς που αναφέρθηκαν είχαν ομόζυγη ομοκυστινουρία. Ερευνητές ύστερα από μελέτες σε ομοκυστεϊνικούς ασθενείς και σε πειραματόζωα συμπέραναν ότι η ενεργοποίηση της πήξης δεν ήταν πρωτογενής μηχανισμός για τη θρόμβωση στην ομοκυστεϊναιμία. (50).

Οι περισσότερες μελέτες ανέφεραν φυσιολογικά επίπεδα των πρωτεϊνών της πήξης σε ασθενείς με υπερομοκυστεϊναιμία. Δύο μόνο διαταραχές αναφέρθηκαν στις περισσότερες μελέτες, ελάττωση του παράγοντα πήξης FVII και της αντιθρομβίνης III (ATIII). Τα επίπεδα της ATIII επανέρχονται στα φυσιολογικά μετά από θεραπεία με B6 και φολικό.

Έγιναν επίσης μελέτες σε ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού για αιμολυτική κακοήθεια. Η μεταμόσχευση μυελού σχετίζεται με την έλλειψη B12 και φολικού και ποικίλου βαθμού υπερομοκυστεϊναιμίας. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων Ok και μειωμένης δραστηριότητας ΑΤΙΠ. (51)

Παρατηρήθηκε επίσης μείωση του FVII κατά 22-44% του φυσιολογικού σε 4 ασθενείς με ομόζυγο υπερομοκυστεϊναιμία. Τα επίπεδα του FVII ομαλοποιήθηκαν με δίαιτα χαμηλή σε μεθειονίνη και θεραπεία με βεταΐνη. Με την διακοπή της θεραπείας οι ασθενείς εμφάνισαν αύξηση των επιπέδων της ok και μείωση του FVII. Δεν βρέθηκαν μειωμένοι άλλοι βιταμινό-K εξαρτώμενοι παράγοντες. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι είτε ο FXII που ενεργοποιείται από την ομοκυστίνη μπορεί να ενεργοποιήσει τον FVII ή ότι η Ok μπορεί να αυξήσει την ενδογενή πήξη προκαλώντας βλάβη στο αγγειακό ενδοθήλιο. Μια παράξενη υπόθεση αποτελεί ότι οι ασθενείς με κληρονομική έλλειψη FVII οι οποίοι εμφανίζουν παράδοξο θρόμβωση μπορεί να έχουν υπερομοκυστεϊναιμία και ότι αυτή η μεταβολική διαταραχή μπορεί να ερμηνεύσει και την έλλειψη του FVII και τα θρομβωτικά επεισόδια στους ασθενείς αυτούς. Η υπόθεση αυτή όμως μένει να διερευνηθεί. (52)

ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ

Οι μελέτες για τη δράση της ok στην κινητική των αιμοπεταλίων είναι αντιφατικές. Μελέτες με την χρήση σημασμένων με I^{131} αιμοπεταλίων σε 4 ομόζυγους ασθενείς και σε πίθηκο με πειραματική υπερομοκυστεϊναιμία έδειξαν ότι τα αιμοπετάλια όσον αφορά στον αριθμό τους δεν επηρεάζονται. Εντούτοις οι ασθενείς εμφάνισαν 50% μείωση στην επιβίωση και της ταχύτητας αντικατάστασης των αιμοπεταλίων ήταν τριπλάσιο. Υπήρξε μια δόσοεξαρτώμενη μείωση στην επιβίωση των αιμοπεταλίων στο ζωικό μοντέλο. Οι λειτουργικές δοκιμασίες των αιμοπεταλίων ήταν φυσιολογικές. Η κατανάλωση αιμοπεταλίων διεκόπη ύστερα από θεραπεία με B6 ή με φαρμακευτική αναστολή της λειτουργίας τους. Στον πίθηκο η έγχυση Ok είχε ως αποτέλεσμα την κατά τόπους αποφολίδωση των αρτηριακών κυττάρων. Ανιχνεύθηκαν δε κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι η αγγειακή νόσος εξαιτίας της Ok έχει ως αποτέλεσμα την πρωτογενή βλάβη που οφείλεται σε υπερβολική συγκέντρωση της Ok με δευτεροπαθή κατανάλωση αιμοπεταλίων, αυξημένη ταχύτητα αντικατάστασης αιμοπεταλίων και αιμοπεταλιακή θρόμβωση. (53)

Μελέτες κινητικής αιμοπεταλίων σε 6 ασθενείς με υπερομοκυστεϊναιμία, που χρησιμοποίησαν σημασμένα αιμοπετάλια με Cr, έδωσαν φυσιολογική επιβίωση αιμοπεταλίων. Μια μετέπειτα αξιολόγηση επιβεβαίωσε τη σχέση μεταξύ Ok και βράχυνσης της επιβίωσης των αιμοπεταλίων. Σημειώθηκε μια άμεση σχέση μεταξύ συγκέντρωσης Ok και επιβίωσης των αιμοπεταλίων. Οι διαφορές αυτές των αποτελεσμάτων οφείλονται σε διαφορές των διαφόρων μεθόδων. Μελέτη σε πειραματόζωα έδωσε επιβίωση παρόμοια με εκείνη των ασθενών. (54)

Μια άλλη έρευνα έδειξε ότι σημασμένα αιμοπετάλια με ¹¹¹In σε 12 ασθενείς είχαν φυσιολογική κινητική και κατανομή των αιμοπεταλίων στο ήπαρ και στο σπλήνα. Υπήρχε η υπόθεση ότι το παθολογική ταχύτητα αντικατάστασης των αιμοπεταλίων δεν μπορεί να είναι το κριτήριο της αιμοστατικής διαταραχής στην υπερομοκυστεϊναιμία που οδηγεί στην αγγειακή νόσο και στην θρόμβωση.

Οι δράσεις της ok και της ομοκυστίνης στο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος των αιμοπεταλίων μελετήθηκαν και βρέθηκε ότι και τα δύο αμινοξέα αυξάνουν τα επίπεδα της TXA₂ περίπου 30-40% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Εντούτοις η συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων ήταν φυσιολογική σε πειραματόζωα. Επίσης η μορφολογία των αιμοπεταλίων ήταν φυσιολογική στους ασθενείς με υπερομοκυστεϊναιμία, υποδηλώνοντας ότι δεν συμβαίνει σημαντική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων in vivo. (55)

ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ

Μια αναφορά που περιέγραφε την αποφολίδωση των ενδοθηλιακών κυττάρων σε πειραματόζωα με υπερομοκυστεϊναιμία αποτέλεσε τη βάση για την κατανόηση του ενδιαφέροντος για το αγγειακό ενδοθήλιο στη μεταβολική αυτή διαταραχή. Προτάθηκε ότι παρατεταμένη ενδοθηλιακή βλάβη μπορεί να οδηγήσει σε αθηρωμάτωση και θρόμβωση. Μια μελέτη σε πειραματόζωα έδειξε μια παθολογική βάση για την υπερομοκυστεϊναιμία. Έγχυση ok είχε ως αποτέλεσμα μια δοσοεξαρτώμενη απώλεια ενδοθηλιακών κυττάρων από την αορτή και αύξηση στο δείκτη σήμανσης με θυμιδίνη του αγγειακού ενδοθηλίου. Η βλάβη του αρτηριακού ιστού έδωσε πάχυνση της εσωτερικής στιβάδας, δημιουργία λιποκυττάρων και πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και αποφολίδωση. (56)

Παρατηρήθηκε ότι η χαλκοεξαρτώμενη οξειδωση της οκ είχε ως αποτέλεσμα την κυτταρική λύση. Αυτή η δράση δεν παρατηρήθηκε όταν η ομοκυστίνη αντικαταστάθηκε με Οκ και η κυτταροτοξικότητα μπορούσε να προληφθεί με καταλάση. Προτάθηκε ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ ελευθέρων σουλφυδρικών ομάδων της Οκ , χαλκού και οξυγόνου είχε ως αποτέλεσμα τη δημιουργία H_2O_2 το οποίο μεσολαβεί για την ενδοθηλιακή βλάβη. Η πρώτη ιδιότητα του ενδοθηλιακού κυττάρου που διαταράσσεται από την Οκ και που αφορά στην πήξη είναι η δραστηριότητα του FV. Ο παράγων αυτός εκφράζεται από τα αρτηριακά ενδοθηλιακά κύτταρα. Η Οκ δεν αυξάνει τα επίπεδα του αντιγονικού FV των ενδοθηλιακών κυττάρων, αλλά αυξάνει τη δραστηριότητα του FV με ενεργοποίηση του ενδοθηλιακού κυτταρικού FV. Η δράση αυτή δεν παρατηρήθηκε με ομοκυστίνη, μεθειονίνη ή κυστίνη. Εντούτοις η κυστεΐνη η οποία έχει μια ελεύθερη σουλφυδρική ομάδα είχε περίπου 50% της δραστηριότητας της Οκ. Ο ενεργοποιητής αυτός δεν σχετίζεται με τη θρομβίνη ή τον Χα και αποδόθηκε ενιαία στα επίπεδα Va. Όπως αναμενόταν η επεξεργασία με Οκ των ενδοθηλιακών κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα αύξηση του Χα που καταλύει την ενεργοποίηση της προθρομβίνης, Η έκφραση αυτού του κυτταρικού ενεργοποιητή μπορεί να είναι ένας μηχανισμός με τον οποίο το ενδοθήλιο εκτίθεται στην εκκίνηση της πήξης απουσία θρομβίνης από την Οκ. (57)

Επειδή η δημιουργία ενεργοποιημένης PrC μπορεί να αναστείλει τον FVa από την Οκ θα πρέπει να αναμένεται ουσιαστικά να επηρεάζει την έκφραση της αγγειακής πηκτικής δραστηριότητας. Η ρύθμιση της PrC από την Οκ ερευνήθηκε από πολλούς ερευνητές και απασχόλησε πολύ. Η μελέτη έδειξε ότι ενδοθηλιακά κύτταρα αρτηριών και φλεβών ενεργοποίησαν την PrC και τα δύο είδη κυττάρων ανταποκρίθηκαν στην οκ με ελάττωση της ενεργοποίησης της PrC. Καταστολή της ενεργοποίησης της PrC από την Οκ ήταν μεγάλη με 50% μείωση της ενεργοποίησης της PrC με επίπεδα $O_k < 7,5 Mm$. Χαμηλότερα επίπεδα Οκ (0,6-1,5mM) μείωσαν τη δραστηριότητα της ενεργοποιημένης PrC 12-33% αντίστοιχα. Η δράση της Οκ στην ενεργοποίηση της PrC ήταν ταχεία με 50% μείωση στη δραστηριότητα εντός 30 λεπτών μετά από την έκθεση στην Οκ. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα της καλλιέργειας δεν αυξάνουν την οξειδωση της Οκ. Έτσι οι δράσεις αναφέρονται στην Οκ και όχι στην ομοκυστίνη. (58)

Μελέτες έδειξαν ότι η Οκ δρα ως ανταγωνιστικός ανασταλτής της θρομβίνης. Εντούτοις η ανταγωνιστική αναστολή της αλληλεπίδρασης θρομβίνης – θρομβομοδουλίνης από την Οκ δεν εξηγεί πλήρως τις δράσεις της οκ στη μείωση της ενεργοποίησης της PrC. Υπάρχουν επιπρόσθετοι μηχανισμοί που ερμηνεύουν τις

δράσεις της Ok στην ενεργοποίηση της PrC. Η Ok βρέθηκε να αναστέλλει την ενεργοποίηση της PrC με άμεση μείωση των δισουλφιδικών δεσμών, ενός επιδερμικού αυξητικού παράγοντα που επηρεάζει την ποσότητα της θρομβομοδουλίνης όπως και του μορίου της PrC. Η Ok προάγει την αύξηση της θρομβομοδουλίνης και των επιπέδων mRNA. Εντούτοις, αυτή η επαγόμενη θρομβομοδουλίνη δεν εκφράζεται στην επιφάνεια των κυττάρων και δεν γλυκοζυλιούται πλήρως. Η δράση της Ok έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία μείωση της ενεργοποίησης της PrC των ενδοθηλιακών κυττάρων με συνέπεια τη δραματική απώλεια της αντιπηκτικής ικανότητας του αγγείου και τη στροφή προς σχηματισμό θρομβίνης και θρόμβωσης.

Η Ok έχουσα στο μόριό της σουλφυδρικές ομάδες παρεμβαίνει και στη ρύθμιση της ινωδολύσης μέσω της λιποπρωτεΐνης α(Lpa). Η λιποπρωτεΐνη αυτή παρουσιάζει ομολογίες με το ινωδολυτικό ζυμογόνο, το πλασμινογόνο και γεγονός που δείχνει ότι με τον ανταγωνισμό μέσω του πλασμινογόνου στη σύνδεση με την ινική, η Lpa θα μπορούσε να ελαττώσει την ινωδολύση και να προτρέψει στη θρόμβωση. Η Ok δραστηριοποιεί τη Lpa στη σύνδεση με την ινική σε συγκεντρώσεις >8μM πολύ χαμηλότερες από εκείνες που απαιτούνται για να μεταβάλει κάθε άλλη αιμοστατική δραστηριότητα. Προτάθηκε ότι οι μειωμένοι δισουλφιδικοί δεσμοί της Lpa από τα αυξημένα επίπεδα της Ok είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη συγγένεια της Lpa με την ινική και μια θρομβωτική τάση. (59)

Η δράση της Ok στο αγγειακό ενδοθήλιο μέσω του Von Willebrand (vWF) μελετήθηκε πρόσφατα. Ο σχηματισμός πολυμερών του παράγοντα και η διαδικασία δράσης των ολιγοσακχαριδών αναστέλλονται από την Ok. Μεταβολές στο ενδοκυττάριο οξειδωτικό δυναμικό από τις ελεύθερες θεικές ομάδες της Ok πιστεύεται ότι αποτελούν το μηχανισμό δράσης στο vWF, με αποτέλεσμα να καθιστούν την έκκριση του παράγοντα και την προαγωγή της θρόμβωσης αβέβαια. Απώλεια των πολυμερών μεγάλου MB του παράγοντα θα είχε ως αποτέλεσμα την καταστολή της προσκόλλησης αιμοπεταλίων στο κατεστραμμένο αγγειακό τοίχωμα και μείωση της θρομβωτικής τάσης. (60)

Ένας άλλος ρόλος της Ok στην έναρξη της πήξεως είναι αυτός που αφορά στην προαγωγή της δραστηριότητας του ενδοθηλιακού κυτταρικού ιστικού παράγοντα (TF). Πρόσφατες πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι ο EDRF (Endothelium-derived relaxing factor, παράγων χάλασης του αγγειακού ενδοθηλίου, NO) προφυλάσσει το αγγειακό ενδοθήλιο από τις δυσμενείς δράσεις της Ok. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα που έχουν επεξεργασθεί με Ok απελευθερώνουν NO με αποτέλεσμα παραγωγή ενός ανάλογου της

Οκ (της S-νιτροζο-Οκ), ανίκανου να καταλύει την παραγωγή H_2O_2 . Προτάθηκε ότι η αγγειακή νόσος που προάγεται από την Οκ πρέπει να είναι το αποτέλεσμα της προοδευτικής έκπτωσης του ενδοθηλίου να αδρανοποιεί την Οκ με το NO, οδηγώντας στην έκφραση των αθηρωματογόνων και θρομβογόνων ιδιοτήτων της. (61)

Συνοψίζοντας τους πιθανούς μηχανισμούς της επιτάχυνσης των αγγειακών παθήσεων στην υπερομοκυστεϊναιμία διακρίνονται τα εξής:

A) Δυσλειτουργία αιμοπεταλίων

Παρατηρείται αύξηση της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων και αύξηση παραγωγής θρομβοξάνης.(45)

B) Ανωμαλίες στην πήξη

Παρατηρούνται διαταραχές στους παράγοντες πήξης όπως XII, VII, VX, αντιθρομβίνη III, Von Willebrand, παράγοντας V, ιδίως όταν συνυπάρχει ο μεταλλαγμένος V-Leiden, μείωση της αντιπηκτικής δράσης της πρωτεΐνης- C / θρομβομοντουλίνης με αποτέλεσμα την υπερπηκτικότητα του αίματος μέσω ενεργοποίησης του μηχανισμού της πήξης.(47)

Γ) Επίδραση στο ενδοθήλιο

Η υπερομοκυστεϊναιμία πιθανόν προκαλεί δυσλειτουργική βλάβη στο ενδοθήλιο, μειώνει την παραγωγή του NO από πλευράς ενδοθηλίου και αναστέλλει την ενεργοποίηση της κυκλοοξυγενάσης μειώνοντας την παραγωγή της *προστακυκλίνης*. Ευνοεί έτσι την αγγειοσύσπαση, την αύξηση παραγωγής ελευθέρων ριζών O_2 και την υπεροξειδωση των λιπιδίων με επακόλουθο την δημιουργία θρόμβου.(62), (63)

Δ) Επίδραση της υπερομοκυστεϊναιμίας στο αρτηριακό τοίχωμα

Πιθανά η υπερομοκυστεϊναιμία προάγει τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων με αποτέλεσμα την αθηρωμάτωση, ίσως μέσω μιας ασθενούς μιτογόνου επίδρασης στα αγγειακά μυϊκά κύτταρα. (60)

Ε) Παράγοντας Vleiden

Έχει βρεθεί ότι υπάρχει μια θετική συνέργεια του μεταλλαγμένου παράγοντα V Leiden με την Ok, ως πιθανά αίτια θρόμβωσης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του παράγοντα V και την πρόκληση, είτε αρτηριακής είτε κυρίως φλεβικής θρόμβωσης, σε περίπου το 1/3 των ασθενών με ομοκυστινουρία. Η μετάλλαξη που συμβαίνει στο γονίδιο το οποίο κωδικοποιεί τον παράγοντα V αντικαθιστά τη γλουταμίνη με την αργινίνη. (64)

<i>Επιδράσεις ↑ υπερομοκυστεϊναιμίας στο καρδιαγγειακό σύστημα</i>	
<i>Αθηρογόνος επίδραση</i>	<i>Θρομβογόνος επίδραση</i>
Άμεση βλάβη ενδοθηλίου	↓ Πρωτεΐνης C (φυσικό αντιπηκτικό)
↓ NO	↑ Σύνθεσης θρομβοζάνης
↑ Ελεύθερων ριζών και οξειδωτικού stress	Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων
↑ Λείων μυϊκών ινών	Μείωση της αντιθρομβογόνου ιδιότητας του ενδοθηλίου

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗΣ

Έχει προταθεί ότι ο προσδιορισμός της Ok πρέπει να γίνεται στις εξής ομάδες ατόμων:

- i. Σε άτομα που εμφανίζουν και άλλους παράγοντες κινδύνου αγγειακής νόσου (κάπνισμα, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία).

- ii. Σε ομοζυγώτες για θερμοασταθή μορφή του ενζύμου.
- iii. Σε ασθενείς με ιστορικό αγγειακής νόσου χωρίς άλλο παράγοντα κινδύνου παρά μόνο το θετικό κληρονομικό ιστορικό.
- iv. Σε ασθενείς με παλίνδρομο κύηση και αυτόματων αποβολών.
- v. Σε ασθενείς με υπόνοια μειωμένων επιπέδων βιταμινών Β6,Β12 και φολικού (μακροκυτταρικές αναιμίες, σύνδρομα δυσαπορρόφησης, γαστρεντερικές διαταραχές, μετά γαστρεκτομή, ανεπαρκής πρόσληψη, φάρμακα).
- vi. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη, υποθυρεοειδισμό και ρευματοειδή αρθρίτιδα.
- vii. Σε ασθενείς με διάφορα υποκειμενικά συμπτώματα όπως σε χρόνια σύνδρομο κόπωσης, διάφορες νευροψυχιατρικές διαταραχές.
- viii. Σε ασθενείς με άνοια και κατάθλιψη

(64,65,66,67,68,69,70,71)

(ΠΙΝΑΚΑΣ 3)

<i>ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ / ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΤΑ ΟΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ ΥΠΟΠΤΗ Η ΥΠΑΡΞΗ ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΑΙΜΙΑΣ,(επομένως και θα πρέπει να προσδιορίζεται σε αυτές τις περιπτώσεις)</i>	
<i>Συμπτώματα ηλικιωμένων:</i>	<i>Επιπλοκές στομάχου κ ειλεός:</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Τλιγγος ▪ Ασθένεια ▪ Απώλεια Βάρους 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Γαστρεντερική Νόσος ▪ Ατροφία του βλεννογόνου ▪ Γλουτενική

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ασθενής Μνήμη 	<p>εντεροπάθεια</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Νόσος του Crohn
<p><i>Νευρολογικά και ψυχιατρικά συμπτώματα:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Μούδιασμα/ Παραλυσία σε χέρια κ πόδια ▪ Αταξία ▪ Εξασθένιση αντανακλαστικών ▪ Σύγχυση ▪ Ενόχληση-Εκνευρισμός ▪ Δυσκολίες συγκέντρωσης ▪ Ασθενής μνήμη 	<p><i>Ανεπαρκής διατροφή</i></p>
<p><i>Άνοια</i></p>	<p><i>Αυτοάνοσος νόσος:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Διαβήτης ▪ Ρευματοειδής αρθρίτιδα ▪ Υποθυροϊδισμός
<p><i>Κατάθλιψη /Μελαγχολία</i></p>	<p><i>Νευρική νόσος</i></p>
<p><i>Χρόνιο σύνδρομο κόπωσης</i></p>	<p><i>Πρόωρη εγκυμοσύνη/ επιπλοκές</i></p>
<p><i>Ινομυαλγία</i></p>	<p><i>Προηγούμενα καρδιοαγγειακά γεγονότα</i></p>
<p><i>Συμπτώματα αναιμίας:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Κόπωση ▪ Απάθεια ▪ Δύσπνοια 	<p><i>Ιδιοπαθής θρόμβωση</i></p>
<p><i>Αντίθετες αντιδράσεις από αναισθησία /χειρουργείο</i></p>	<p><i>Αναισθησία με NO</i></p>
<p><i>Ασθενείς που παίρνουν φάρμακα προκαλώντας τους Hcy</i></p>	<p><i>Διαμπερές κατάγμα</i></p>
<p><i>Ελονοσία</i></p>	<p><i>Απώλεια μαλλιών</i></p>

(Schneede J,2001)(72)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΑΙΜΙΑΣ

Η υπερΟκ συμβάλλει στην παθογένεια της αθηρωμάτωσης με πολλούς μηχανισμούς. Το γεγονός ότι η αθηρωμάτωση και η αγγειακή νόσος έχουν μια πολυπαραγοντική αιτιολογία καθιστά τον έλεγχο της Οκ απαραίτητο. Ο προσδιορισμός της Οκ είναι εύκολος, γρήγορος και φθηνός. Αν σκεφθούμε ότι και η θεραπεία της είναι εύκολη και φθηνή, η θεραπεία της υπερΟκ καθίσταται άμεση και επιτακτική. Ο προσδιορισμός γίνεται στον ορό ή στο πλάσμα, ενώ είναι απαραίτητη η σωστή επεξεργασία του δείγματος και η διατήρησή του. Τα κύτταρα του αίματος έχουν ταχύ μεταβολισμό μεθειονίνης και μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα Οκ με έξοδο της Οκ από τα ερυθρά, όταν αργήσει να γίνει ο διαχωρισμός τους από τον ορό ή το πλάσμα. Σημειώνεται ότι η Οκ πλάσματος περιορίζεται με την αλβουμίνη και άλλες πρωτεΐνες και οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για να μετρήσουν τα επίπεδα του ελεύθερου αμινοξέος ίσως να είναι ανεπαρκείς για να προσδιορίσουν τις μικρές αυξήσεις των επιπέδων Οκ. Έτσι το πλάσμα πρέπει να τοποθετείται πάνω σε πάγο αμέσως για να εμποδιστεί η διαρροή της ελεύθερης Οκ από τα ερυθροκύτταρα και το δείγμα φυγοκεντρείται. Η ολική Οκ μένει μετά σταθερή για μήνες. Συνίσταται η προσθήκη αναγωγικών παραγόντων όπως είναι η διθειοθρεϊτόλη (DTT) και η β-μερκαπτοαιθανόλη, στο πλάσμα για να ελευθερώσουν την Οκ από τις πρωτεΐνες πλάσματος πριν την μέτρηση. Επειδή μπορεί να γίνουν λάθη κατά τον χειρισμό του δείγματος, οι συγγραφείς συνιστούν την επανεκτίμηση της Οκ για να εκτιμήσουν μέσω της επανάληψης την μέτρηση συγκέντρωσης μετά από λιγότερο 8 ώρες νηστεία. (73). Το δείγμα πρέπει να λαμβάνεται σε συνθήκες νηστείας γιατί αλλιώς τα επίπεδα είναι αυξημένα. Καταστάσεις όπως το κάπνισμα, η ηλικία, το φύλο και το επίπεδο των βιταμινών Β6, Β12 και φολικού μεταβάλλουν τα επίπεδα Οκ. Η προτεινόμενη ανώτερη τιμή της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας είναι τα 12μmol/l, πάνω από τα οποία απαιτείται θεραπεία.

Μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό των επιπέδων της Οκ είναι χρωματογραφικές, με φθορισμό, ηλεκτροχημικές, με ανάλυση αμινοξέων, και μέθοδοι ELISA. Η μέθοδος που χρησιμοποιείται σε πολλά εργαστήρια είναι η ανοσοενζυμική FPIA (Fluorescence Polarisation Immuno Assay) της Abbott.

1^ο στάδιο: γίνεται αναγωγή όλων των μορφών της Οκ σε ελεύθερη Οκ με διθειοθρεϊτόλη(DTT).

2^ο στάδιο: μετατροπή της ολικής Οκ σε S-αδενοσυλο-ομοκυστεΐνη με υδρόλυση και περίσσεια αδενοσίνης.

3^ο στάδιο: προστίθεται αντίσωμα ειδικό για την S-αδενοσυλο-Οκ το οποίο φέρνει φθορίζουσα χρωστική ουσία και γίνεται ο προσδιορισμός με τη χρήση πολωμένου φωτός.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ώρα της πρόσληψης φαγητού πριν παρθεί το δείγμα για τον προσδιορισμό – διάγνωση της Οκ παίζει καθοριστική σημασία. Ένα πλούσιο πρωτεϊνούχο γεύμα μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα Οκ πλάσματος σημαντικά. (74)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΑΙΜΙΑΣ

Η θεραπεία της υπερΟκ έχει ως στόχο τη μείωση των επιπέδων της Οκ του αίματος. Η όλη στρατηγική στηρίζεται στο μηχανισμό του μεταβολισμού της Οκ αξιοποιώντας τις θέσεις κλειδιά εκεί όπου η παρουσία των βιταμινών που αναφέρθηκαν και οι οποίες λειτουργούν ως συνένζυμα ή συμπαραγόντες συμβάλλει στη μείωση της Οκ. Η μείωση των επιπέδων της Οκ σε ασθενείς με έλλειψη φολικού θα γίνει με λήψη φολικού από το στόμα. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια η θεραπεία με φολικό μείωσε τα επίπεδα της Οκ εντός δύο εβδομάδων με τα μεγαλύτερα αποτελέσματα εντός 4-6 εβδομάδων (Sunder-Plassmann 2000). Δεν έχει καθοριστεί η ελάχιστη δόση του φολικού. Δόσεις των 5-10 mg από μόνες τους ή του 1 mg σε συνδυασμό με Β12 είναι δραστικές. Ακόμη μικρότερη δόση των 0,65mg μείωσε τα επίπεδα της Οκ κατά 42%. Μετά τη διακοπή της θεραπείας τα επίπεδα της Οκ αυξάνονται (McGregor et al,2000). Σύμφωνα με τη διαδικασία του μεταβολισμού της Οκ μπορούμε να συμπεράνουμε και τις μεθόδους αντιμετώπισης της υπερΟκ.

ΒΙΤΑΜΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ

Η Β12 ως συμπράγων στην επαναμεθυλίωση της Οκ και όχι ως υπόστρωμα, θεωρητικά αναμένεται να μη μειώνει τα επίπεδα της Οκ , εκτός των περιπτώσεων όπου έχουμε καταστάσεις με μειωμένα επίπεδα Β12 ή αληθή έλλειψη Β12. Τι συμβαίνει όμως με τους ασθενείς με αγγειακή νόσο; Μια μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση φολικού

σε συνδυασμό με Β6 μείωσε τα επίπεδα Οκ κατά 53%. Η Β6 όταν χορηγήθηκε από μόνη της δεν είχε κανένα αποτέλεσμα παρά μόνο μετά από φόρτιση με μεθειονίνη. (77). Πρόσφατη μελέτη με 2,5 και 10mg φολικού, έδειξε μείωση των επιπέδων της Οκ σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο συνδυασμός χορήγησης ενδομυϊκά 1,1 mg φολικού, 1 mg Β12 και 5 mg Β6 μείωσε στο φυσιολογικό τα επίπεδα της Οκ στο 80% των ασθενών. Άλλες μελέτες δίνουν μικρότερα ποσοστά βελτίωσης των επιπέδων της Οκ, ενώ ένα ποσοστό περίπου 35% δεν επηρεάζεται με δόση 400 mg με βιταμίνη Β12. (78)

Μια στρατηγική για τη μείωση των επιπέδων Οκ είναι να διευκολύνουμε τον καταβολισμό της Οκ σε κυστεΐνη μέσω της οδού της τρανσουλφορυλίωσης. Περίπου 50% των ασθενών με υπερΟκ οφείλεται στην ομόζυγο CBS έλλειψη με Β6. Οι ασθενείς που απαντούν πιθανώς έχουν μια μετάλλαξη.

Μια άλλη στρατηγική για τη μείωση των επιπέδων της Οκ είναι να προωθηθεί η επαναμεθλίωση της Οκ σε μεθειονίνη. Η θεραπεία με Β12, φολικό και βεταΐνη αποδείχθηκε χρήσιμη. Ασθενείς με υπερΟκ και θεραπευμένοι με φολικό οξύ ομαλοποιούν τα επίπεδα της Οκ σε λίγες ημέρες. Σε ασθενείς με υπερΟκ που σχετίζεται με ΧΝΑ η θεραπεία με φολικό οξύ μειώνει τα επίπεδα Οκ παρά το γεγονός ότι τα επίπεδα σε φολικό του ορού και των ερυθρών ήταν φυσιολογικά. Η χορήγηση της Β12 ομαλοποιεί τα επίπεδα της Οκ σε άτομα με έλλειψη Β12. Αντίθετα με ό,τι συμβαίνει με το φολικό η Β12 όταν χορηγείται σε φυσιολογικούς εθελοντές χωρίς έλλειψη Β12 και φυσιολογικά επίπεδα Οκ δεν επιτυγχάνεται μείωση των επιπέδων Οκ. Προτείνεται ότι δόση 20mg φολικού ημερησίως μειώνει τα επίπεδα της Οκ κατά 4μmol/l, μια μείωση που μπορεί να έχει επίδραση στην θνησιμότητα από καρδιαγγειακές επιπλοκές. Τα επίπεδα Οκ πλάσματος δεν μπορούν να μειωθούν αποδοτικά μέσω της περιτοναϊκής διάλυσης. Η θεραπεία με βιταμίνες μπορεί να βοηθήσει στη μείωση αυτή όπως δείχνουν πολλές μελέτες. Το φολικό οξύ μόνο του, όπως επίσης και ο συνδυασμός με βιταμίνη Β6 και μερικές φορές με τη βιταμίνη Β12 έχει χρησιμοποιηθεί σαν θεραπεία. (79), (80), (81). Το φολικό οξύ σε δόσεις από 1 mg έως 15mg ημερησίως μειώνει την Οκ πλάσματος σημαντικά αλλά σε 50% από τα επίπεδα αυτά παραμένουν περίπου στο 5μmol/l (82). Μελέτη που έγινε σε 121 αιμοδιαλυτικούς ασθενείς έδειξε ότι η καθημερινή θεραπεία δια στόματος με 30 ή 60 mg φολικό οξύ για 4 εβδομάδες δεν ήταν περισσότερο αποδοτική στη μείωση της Οκ πλάσματος από τη θεραπεία με 15mg φολικού οξέος ημερησίως. (83). Μια άλλη πρόσφατη μελέτη έδειξε μείωση της Οκ πλάσματος σε ποσοστό 19,2% μετά από

καθημερινή θεραπεία για ένα μήνα με πολυβιταμίνες που περιέχουν 1mg φολικό οξύ. Περαιτέρω μείωση του 16,7% παρατηρήθηκε όταν 1 mg βιταμίνης B12 προστέθηκε καθημερινά για 4 εβδομάδες. Δεν επιτεύχθηκαν σημαντικά επιπρόσθετα αποτελέσματα στη μείωση Οκ πλάσματος, όταν η καθημερινή δόση φυλικού οξέος αυξήθηκε σε 20mg. (84)

Η βεταΐνη δρα εναλλακτικά ως δότης μεθυλίων στην ανακύκλωση της Οκ σε μεθειονίνη. Η θεραπεία με πυριδοξίνη βοηθάει ασθενείς με ομοκυστεϊνουρία και η θεραπεία με κοβαλαμίνη ίσως μειώνει τα επίπεδα Οκ που είναι αιτία της έλλειψης της B12. Θεραπεία με μεταΐνη (τριμεθυλογλυκίνη) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα Οκ σε ομοκυστεϊνουρία αλλά δεν έχει μελετηθεί σε περιπτώσεις με ήπια αύξηση Οκ. Η μεταΐνη παρέχει ομάδες μεθυλίου οι οποίες προστίθενται στην Οκ και έτσι η μεταΐνη-μεθυλτρανσφεράση που σχηματίζεται δημιουργεί την μεθειονίνη. (85)

Ομάδα Διατροφής της Αμερικανικής Εταιρίας σημείωσαν ότι η μείωση Οκ πλάσματος σχετίζεται με μείωση στην εμφάνιση καρδιαγγειακών ασθενών. Συνιστούν αυξημένη κατανάλωση φυλικού μέσω της διατροφής, όπως λαχανικά, φρούτα, όσπρια, κρέας, ψάρι και τροφές πλούσιες σε ίνες και δημητριακά. Δεν συνιστώνται στο γενικό πληθυσμό με HHcy αλλά σε ασθενείς με παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Άλλοι ασθενείς με κίνδυνο για αύξηση των επιπέδων Οκ είναι αυτοί με κακή διατροφή (συμπεριλαμβανόμενου και του συνδρόμου δυσαπορρόφησης), με νόσο του κολλαγόνου ή με νεφρική ανεπάρκεια τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση του φυλικού. Επίσης η θεραπεία με χρήση της L-dopa, με απομονωτές του χολικού οξέος, με νικοτινικό οξύ, με θεοφυλίνη και με μεθοτρεξάτη μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα φυλικού. (86)

Το βιταμινικό συμπλήρωμα ίσως βοηθάει στην ομαλή διαδικασία μεταβολισμού της Οκ. Ανεπάρκεια σε βιταμίνη B6, μετά από εντατική θεραπεία μερικών εβδομάδων ομαλοποιείται σε φυσιολογικά επίπεδα με αποτέλεσμα να έρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα και η Οκ πλάσματος. Για περισσότερη σιγουριά ότι η θεραπεία είναι επαρκής, η συγκέντρωση Οκ πλάσματος πρέπει να ελέγχεται μετά από δύο εβδομάδες αφού έχει αρχίσει η θεραπεία. Αν κρίνεται απαραίτητο η θεραπεία μπορεί να προσαρμόζεται ανάλογα με τις ανάγκες του καθενός. Η εκτίμηση του επιπέδου της Οκ πλάσματος έχει διπλό ρόλο. Πρώτα απ'όλα αποτελεί διαγνωστικό εργαλείο καθώς και χρήσιμο στοιχείο για να συνεχιστεί και να κριθεί το επίπεδο επιτυχίας της θεραπείας. Ο μεταβολισμός, το περιβάλλον και οι γενετικοί παράγοντες μπορούν να καθορίσουν

ατομικές θρεπτικές απαιτήσεις διαφορετικές από τις καθοριζόμενες υπολογισμένες ανάγκες που έχουν καθιερωθεί για τις βασικές ανάγκες του πληθυσμού. (87)

Σαν συμπέρασμα με το συμπλήρωμα με 0,5-5 mg φολικού οξέος και περίπου 0,5 mg βιταμίνης B12 μπορεί να αναμένεται μείωση των επιπέδων Οκ πλάσματος περίπου 25-30% σε τυπικό πληθυσμό ή για παράδειγμα από περίπου 12μmρl/l σε 8-9μmol/l. Ο συνδυασμός όμως των βιταμινών πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις ατομικές ανάγκες του καθενός, καθώς όπως προαναφέρθηκε πολλοί είναι οι παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό των επιπέδων της Οκ πλάσματος. (88). Σύμφωνα με τον Richard Sadovsky, η θεραπεία για τη μείωση των επιπέδων Οκ περιλαμβάνει το φολικό οξύ μόνο του ή σε συνδυασμό με τις βιταμίνες B6 και B12, ακόμα και σε ασθενείς οι οποίοι δεν είναι εντελώς στερημένοι σε βιταμίνες. Το φολικό οξύ σε δόση 0,5 με 5 mg την ημέρα σχετίζεται με περίπου 25% μείωση των επιπέδων Οκ αίματος. Η επιπρόσθετη χορήγηση B12 σχετίζεται με επιπρόσθετη μείωση των επιπέδων Οκ αίματος κατά 7%. Η επιπρόσθετη ακόμα χορήγηση με βιταμίνη B6 δεν δείχνει κάποια περαιτέρω βελτίωση. Η μικρότερη δόση με 0,4 mg τη ημέρα με φολικό οξύ προσφέρει τη μέγιστη αποδοτική μείωση των επιπέδων Οκ πλάσματος. Υψηλότερες δόσεις δεν έχουν περισσότερο αποδοτικό αποτέλεσμα μείωσης (εκτός ίσως από τους ασθενείς οι οποίοι έχουν νεφρική ανεπάρκεια) και η δοσολογία κάτω από 0,1 mg έδειξε ότι είναι ανεπαρκής. Επειδή όπως έχει αναφερθεί οι παράγοντες κινδύνου οι οποίοι μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση της Οκ, είναι ποικίλοι πρέπει για την καλύτερη και αποδοτικότερη θεραπεία να υπολογίζονται οι δόσεις των βιταμινών σύμφωνα με το ιστορικό του κάθε ασθενούς. (89)

Έχουν γίνει πολλές δοκιμές με συμπληρώματα βιταμινών ειδικά χρησιμοποιώντας το φολικό οξύ. Με αύξηση σε διαθεσιμότητα βιταμινών ως συμπαραγοντες, τα ένζυμα καταλύουν την επανακύκλωση της Οκ σε μεθειονίνη και ίσως υποκινούν τη μείωση των επιπέδων Οκ. Τα επίπεδα Οκ βρέθηκε ότι μειώνονται κατά 40% μετά από διαιτητικά συμπληρώματα με φολικό οξύ. (90)

Η Hhcy όπως έχουμε αναφέρει παρουσιάζεται στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Ο μεταβολισμός της Οκ μέσω της επαναμεθυλίωσης απαιτεί την ενεργοποίηση του φολικού και της βιταμίνης B12 και ο μεταβολισμός μέσω της διαθείωσης απαιτεί την σερίνη και την βιταμίνη B6. Συμπερασματικά υψηλή δόση φολικού οξέος δια στόματος, φολικού οξέος ενδοφλεβίως, βιταμίνης B6 και B12 και σερίνης δια στόματος ήταν μη αποτελεσματικά για τη μείωση της Οκ στο πλάσμα σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με αιμοδιάλυση

όταν αυτά χορηγούνται επί πρόσθετα στην κλασσική χορήγηση φολικού οξέος και βιταμίνης Β σε συμπλήρωμα. (91)

Ένας απλός, αποδοτικός και φθηνός τρόπος για να διατηρήσει κανείς σε ασφαλή επίπεδα την Οκ στο πλάσμα, σύμφωνα με τον McCully K, τον Selhub J και τους συνεργάτες τους είναι η καθημερινή πρόσληψη των εξής στοιχείων και σε συγκεκριμένες δόσεις (ΠΙΝΑΚΑΣ 4):

<i>ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ</i>	<i>ΔΟΣΕΙΣ</i>
<i>Φολικό οξύ</i>	<i>800 mcg (mc=10⁻⁴)</i>
<i>Βιταμίνη Β6</i>	<i>50 mg</i>
<i>Βιταμίνη Β12</i>	<i>50 mcg</i>
<i>Βεταΐνη</i>	<i>1200 mg</i>

(ΠΙΝΑΚΑΣ 4)

Αυτοί που έχουν βαριά Ηhcy χρειάζεται να αυξήσουν αυτές τις δόσεις, ίσως και να τις διπλασιάσουνε. (92), (93)

Ύστερα από έρευνες έχει βρεθεί ότι δόση φολικού οξέος από 0,5 έως και 5 mg ημερησίως είναι συνδεδεμένη με μείωση των επιπέδων της Οκ κατά 25%. Η προσθήκη της βιταμίνης Β12 στο φολικό οξύ είναι συνδεδεμένη με περαιτέρω μείωση των επιπέδων της Οκ σε περίπου 7%. Η δόση πολυβιταμινών, φολικού οξέος και βιταμίνης Β12 συσχετίζεται με μείωση των επιπέδων της Οκ σε περίπου 1/3. Η βιταμίνη Β6 σαν συμπλήρωμα δεν έχει εμφανίσει μεγάλα αποτελέσματα στα επίπεδα της Οκ, αλλά είναι συνδεδεμένη (η βιταμίνη Β6) με μείωση των επιπέδων της Οκ σε φόρτιση με μεθειονίνη. (94)

Καλό επομένως είναι οι άνθρωποι που έχουν υψηλά επίπεδα Οκ, να καταναλώνουν τροφές πλούσιες σε φολικό οξύ, σε βιταμίνη Β6 και σε βιταμίνη Β12.

Τροφές πλούσιες σε βιταμίνη Β6 είναι: το πίτυρο ρυζιού, το πίτυρο σιταριού , οι ηλιόσποροι, το αβοκάντο, η μπανάνα, το καλαμπόκι, τα νεφρά, το άπαχο κρέας, το

ψάρι, το συκώτι, τα καρύδια, το κοτόπουλο, η σόγια και λιγότερο τα αυγά, τα φρούτα και τα λαχανικά.

Τροφές πλούσιες σε βιταμίνη B12 είναι: το συκώτι, τα μυώδη κρέατα, τα ψάρια, το τυρί και λιγότερο βρίσκεται το γάλα, τα πουλερικά και το γιαούρτι.

Τροφές πλούσιες σε φολικό οξύ είναι: το συκώτι, τα νεφρά, το αβοκάντο, τα φασόλια, τα τεύτλα, το σέλινο, τα αυγά, τα ψάρια, τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, τα λαχανάκια Βρυξελλών, το κουνουπίδι, το μαρούλι, το σπανάκι, τα καρύδια, τα πορτοκάλια, η σόγια και λιγότερο το κοτόπουλο, το γάλα σε σκόνη, τα φρούτα, τα περισσότερα λαχανικά και χόρτα καθώς και προϊόντα δημητριακών, κυρίως ραφιναρισμένων.

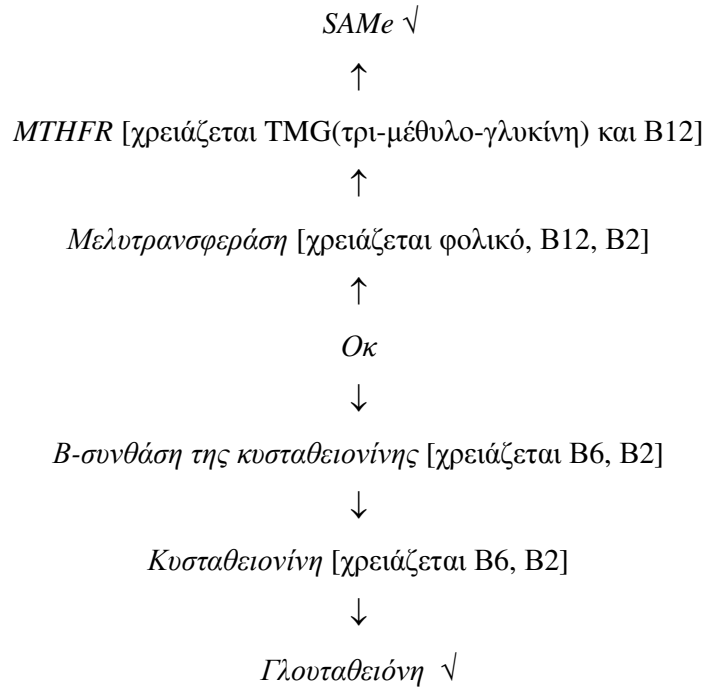
Σύμφωνα με τον Koyama και τους συνεργάτες του (95), οι Ιάπωνες ασθενείς ενός πειράματος χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες. Η μια είναι αυτή που τους δίνεται φολικό οξύ ή βιταμίνη B12 μόνες τους, μια άλλη ομάδα είναι αυτή που τους χορηγείται συνδυασμός φολικού οξέος και βιταμίνης B12 και τέλος είναι η ομάδα που λαμβάνει φολικό οξύ, βιταμίνη B12 και βιταμίνη B6. Αυτή η θεραπεία διαρκεί τρεις εβδομάδες. Τα αποτελέσματα φαίνονται παρακάτω:

<i>Ομάδες συμπληρωμάτων</i>	<i>Αλλαγές ομοκυστεΐνης</i>
Φολικό οξύ	17.3% μείωση
Βιταμίνη B12	18.7% μείωση
Φολικό οξύ και Βιταμίνη B12	57.4% μείωση
Φολικό οξύ και B12 και B6	59.9% μείωση

(Koyama et.al,2002) (95)

Η λειτουργικότητα των βιταμινών σύμφωνα και με τα παραπάνω είναι μεγάλης σημασίας. Οι βιταμίνες είτε από μόνες τους , είτε σε συνδυασμό μεταξύ τους αποσκοπούν στη μετατροπή της Ok σε δύο αντιοξειδωτικές ουσίες. Στην SAME (S-adenosyl methionine) και στην γλουταθειόνη. Η μεθυλίωση είναι σημαντική για την μετατροπή της επικίνδυνης Ok σε αντιγηραντική και αντιοξειδωτική γλουταθειόνη.

Βοηθάει επίσης το σώμα να μετατρέψει την Οκ σε SAmE, ένα σημαντικό στοιχείο για καλή διάθεση, ισορροπημένο νευρικό σύστημα και εύκαμπτες αρθρώσεις. (96)



Σε ένα υγιές σώμα η "μεθυλίωση" συμβαίνει πάνω από ένα δισεκατομμύριο φορές το δευτερόλεπτο. Οι ομάδες μεθυλίου προστίθενται και αφαιρούνται στην αλυσίδα του DNA και όταν η μεθυλίωση δεν συμβαίνει συχνά, τότε η αλυσίδα αυτή δεν μπορεί κατάλληλα να επανέρθει στην αρχική της μορφή και αυξάνεται ο κίνδυνος των εκφυλιστικών παθήσεων.

Η ισορροπία του σώματος και του μυαλού εξαρτάται από τις αλλαγές των βιοχημικών στοιχείων από το ένα στο άλλο. Αυτό γίνεται με την προσθήκη μιας μεθυλικής ομάδας (που ονομάζεται καρβοξυλική) ή από την πρόσληψη μιας μεθυλικής ομάδας (που ονομάζεται δικαρβοξυλική). Η "μεθυλίωση" είναι η βάση για τη ζωή του ανθρώπινου οργανισμού.

Επομένως ο ρόλος της "μεθυλίωσης" στον άνθρωπο είναι ποικίλος και συνάμα πολύ σημαντικός, καθώς λαμβάνει μέρος σε πολλές λειτουργίες, οι οποίες διαδραματίζονται στην ανθρώπινη ύπαρξη.

Επιγραμματικά η “μεθυλίωση” λαμβάνει μέρος στην:

- Δημιουργία νευρομεταβιβαστών όπως είναι η σεροτονίνη, η αδρεναλίνη, η ακετυλοχολίνη κα...
- Απελευθέρωση περίσσειας ισταμίνης
- Δημιουργία ορμονών όπως είναι η ινσουλίνη
- Δημιουργία αιμογλοβίνης
- Διαδικασία πήξης αίματος
- Παραγωγή ενέργειας σε κάθε κύτταρο
- Απομάκρυνση λίπους και χοληστερόλης
- Δημιουργία μυοπολυσακχαριτών απαραίτητων για την ανθρώπινη υγεία
- Δημιουργία μυελίνης
- Σύνθεση και επιδιόρθωση του RNA και DNA
- Μεταβολή έκφρασης γονιδίων
- Αποτοξίνωση

(Chiang et al.1996, Lu 2000 / Rozen 2000, Chamberlin et al.2000) (97, 98, 99, 100)

Επομένως για μια καλύτερη ζωή θα πρέπει να τηρούνται κάποιοι διατροφικοί κανόνες.

Δέκα τρόποι για να μειώσουμε την Οκ είναι:

- Να τρώει κανείς λιγότερο λιπαρά κρέατα, περισσότερο ψάρι και πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης όπως είναι τα φασόλια, οι φακές κα..

- Μεγάλη κατανάλωση πράσινων λαχανικών
- Κατανάλωση μίας σκελίδας σκόρδου την ημέρα *(περιέχει μια ουσία την αλλισίνη η οποία λειτουργεί ευεργετικά στον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα και λειτουργεί ενάντια πολλών μικροβίων)*
- Αποφυγή χρήσης αλατιού στο φαγητό
- Αποφυγή κατανάλωσης του καφέ
- Ελαχιστοποίηση στην κατανάλωση αλκοόλ
- Όσοι καπνίζουν, να το σταματήσουν
- Μείωση του stress
- Αναπλήρωση οιστρογόνων (μειωμένα οιστρογόνα ⇒ αύξηση της Οκ)
- Διατροφικά συμπληρώματα που μειώνουν τα επίπεδα Οκ

(Μετά από πολλές μελέτες βρέθηκε ότι η μεγάλη κατανάλωση καφέ επηρεάζει τα επίπεδα Οκ πλάσματος ανεξάρτητα από τη ύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου που μπορεί να επηρεάζουν και αυτοί τα επίπεδα Οκ πλάσματος. Έρευνα έδειξε ότι σε άντρες ηλικίας 40-42 οι οποίοι καταναλώνουν 9 ή περισσότερα φλιτζάνια καφέ ημερησίως, η Οκ πλάσματος είχε αυξηθεί κατά 19% περισσότερο από αυτούς που δεν καταναλώναν καφέ και ήταν της ίδιας ηλικίας. Στις γυναίκες η διαφορά ήταν 28%. Η κατανάλωση καφέ σχετίζεται με το κάπνισμα και με την μειωμένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών. Αντιθέτως η πρόσληψη τσαγιού σχετίζεται με μείωση των επιπέδων Οκ πλάσματος. Σύγχρονη έρευνα από την Framingham Offspring Study επιβεβαιώνει την υψηλή σχέση μεταξύ κατανάλωσης καφέ και tHcy.

Πρέπει να σημειωθεί ότι και το ψυχολογικό stress σε πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι σχετίζεται με την αύξηση των επιπέδων Οκ πλάσματος. Άλλη πρόσφατη έρευνα έδειξε

ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της επιθετικής συμπεριφοράς ενός ανθρώπου με τα επίπεδα Οκ πλάσματος που παρουσιάζουν. Η συσχέτιση αυτή είναι κοινή και στους άνδρες και στις γυναίκες). (101, 102, 103, 104)

Οι παραπάνω τρόποι θεραπείας, μόνοι τους ή σε συνδυασμό, έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στο μεγαλύτερο από το μισό των ασθενών με έλλειψη CBS, ελαττώνοντας τα επίπεδα της Οκ και τις αγγειακές βλάβες. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία μπορεί να ανταποκριθούν στη χορήγηση πενικιλλαμίνης. Η πενικιλλαμίνη μειώνει τα επίπεδα δισουλφιδίων με ελεύθερεςθειόλες και αυξάνει την έκκριση από τους νεφρούς.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Όπως έχει αναφερθεί, ένας μεγάλος αριθμός μελετών δείχνουν ότι η Οκ είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αγγειακή νόσο και δεν εκπροσωπεί κανέναν από τους άλλους παράγοντες κινδύνου. Μένει όμως να διευκρινισθούν ορισμένες περιοχές του θέματος, γιατί αν και ο σχετικός κίνδυνος αγγειακής νόσου από την υπερΟκ φαίνεται αυξημένος, οι αλληλοεξαρτώμενες σχέσεις με άλλους παράγοντες κινδύνου παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστες χωρίς να αποκλείεται η συνεργεία με αυτούς. (105)

Αν και η υπερΟκ για τους άντρες αποτελεί παράγοντα κινδύνου, κάτι τέτοιο δεν έχει αποδειχθεί για τις γυναίκες. Όπως επίσης πρέπει να διευκρινισθεί επαρκώς ο ρόλος της υπερΟκ στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και μεταξύ διαφόρων εθνοτήτων.

Άλλο θέμα που πρέπει να διευκρινιστεί είναι ο υποκείμενος μηχανισμός της αγγειακής νόσου σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς και υψηλών επιπέδων Οκ που παρουσιάζουν οι ασθενείς αυτοί που παρ'όλο που φαίνεται ότι οφείλονται στα χαμηλά επίπεδα φολικού και Β12 που εμφανίζουν οι μεταμοσχευμένοι, απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες. Πρέπει επίσης να μελετηθεί επαρκώς ο ρόλος της υπερΟκ και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων αφού υπάρχει αύξηση παραγωγής της TXA₂. (106)

Η ΘΕΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΟΥ

Ο κλινικός διαιτολόγος πρέπει να κατανοήσει μέσα του μερικές βασικές αρχές που αφορούν την άποψη ότι τα αυξημένα επίπεδα Οκ αποτελούν παράγοντα κινδύνου για αγγειακή νόσο και τι σημαίνει αυτό στην πράξη.

Πρέπει να υπάρξει κοινή συμφωνία οδηγιών παρά τις επιμέρους συμφωνίες που υπάρχουν (π.χ. της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας) για θέματα όπως: ποιοι ασθενείς θα ελέγχονται (θα ελέγχονται οι ασθενείς με αγγειακή νόσο;), με ποια μέθοδο θα ελέγχονται, ποια επίπεδα Οκ είναι επικίνδυνα για αγγειακή νόσο; Για τους λόγους αυτούς απαιτούνται καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόσληψης επειδή το θέμα των υψηλών συγκεντρώσεων Οκ παρουσιάζεται έτσι ή αλλιώς έντονο ακαδημαϊκό και πρακτικό ενδιαφέρον.

Έτσι κρίνεται αναγκαία η θέση του διαιτολόγου στην αντιμετώπιση της αύξησης της Οκ και κατ' επέκταση στην πρόληψη της εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Επομένως ένας κλινικός διαιτολόγος καλό θα είναι να λαμβάνει σοβαρά το ιστορικό του κάθε ασθενούς και να συνεκτιμά όλους τους παράγοντες εκείνους που μπορούν να οδηγήσουν στην αύξηση της Οκ. Ένας σωστός διαιτολόγος θα πρέπει να προσεγγίζει τον ασθενή και να τον συμβουλεύει διατροφολογικά και μέσω μιας σωστής διαίτας θα προλαμβάνεται και θα αντιμετωπίζεται μια ενδεχόμενη αύξηση της Οκ . Η δίαιτα η οποία θα δίνεται σε έναν τέτοιο ασθενή θα πρέπει να περιλαμβάνει εκ των άλλων και τρόφιμα που είναι πλούσια σε βιταμίνες Β6, Β12 και φολικό οξύ για τους λόγους που έγινε αναφορά παραπάνω. Πάντα ο διαιτολόγος θα πρέπει να βρίσκεται σε άμεση συνεργασία και με έναν γιατρό για το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα στη θεραπεία.

Summary

Homocysteine and cardiovascular disease

Apart from research on the known risk factors of atheromatosis, such as hypertension, hyperlipidemia, diabetes, smoking and obesity, the last few years there has also been research on newer risk factors, one of which is homocysteine (HOM). In early 1990's, hyperhomocysteinemia was considered to be an independent risk factor for cardiovascular disease, while in the late 1990's it is considered to be an aggravating factor of the preexisting, already known risk factors. However, there are several researches that disagree with this hypothesis and consider hyperhomocysteinemia to be a marker of general unhealthiness and mortality, while others consider it is an epiphenomenon of diffused atheromatosis-arteriosclerosis. Despite the contradicting views on the weight and importance of mild hyperhomocysteinemia as a risk factor for cardiovascular disease, there is a clear agreement concerning the arteriosclerotic and thrombogenic action of severe hyperhomocysteinemia as well as consequent positive correlation of severe hyperhomocysteinemia with vascular disease. Severe hyperhomocysteinemia may lead 50% of patients to thromboembolic episodes, many of which are mainly related to venous and arterial thromboembolic disease, and that mainly result in phlebothrombosis, stroke and coronary heart disease. In contrast, we need a lot more research in the future, in order to throw light upon the effect of mild hyperhomocysteinemia, that refers to the general public, on the increase of risk for vascular disease.

APOPA

1. Christopher A.Friedrich MD et.al,J COM June 1999. Homocysteine and vascular disease.
2. McCully KS, Vascular Pathology of homocysteinemia:implications for the pathogenesis of arterosclerosis. Am J.Pathol 1969;56:111-28.
3. Wald NJ, Watt Hc et.al. Homocysteine and ischemic heart disease:results of a prospective study with implications regarding prevention. Arch Intern Med 1998;158:863-7.
4. Hustand S, Ueland PM, Volset SE, Zhang Y, Bjorke-Monsen AL, Schneede J.Riboflavin as a determination of plasma total homosysteine: effect modification by methylenetraydrofolate reductase C677T polymorphism. Clin Chiem 2000;46:1065-71
5. Wilson A,Platt R,Wu Q,Leclere D,Cristensen B,Yang H,et.al.A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B12) increases risk for spina bifida.Mol Genet Metab 1999;67:317-23
6. Eikelboom JW, Loon E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S.Homocysteine and cardiovascular disease:a critical review of the epidemiologic evidence. Ann. Intern Med 1999;131:365.
7. Tsai MY, Welge BG, Hanson NQ,et.al,Genetic causes of mild hyperhomocysteinemia in patients with premature occlusive coronary artery diseases. Atherosclerosis 1999;143:163-70.
8. Brattstrom L, Wilcken DEL.Homocysteine and cardiovascular disease:cause or effect?Am J Clin Nutr 2000;72:315-23.

9. Kang SS ,Zhou J ,Wong PWK et.al.*Intermediate homocysteinemia.Athermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase.Am J Cenet 1988;43:414-21.*
10. Ueland PM ,Refsum H, et.al.*The controversy over homocysteine and vascular risk. Am J Clin Nutr.2000;72:324-32.*
11. Clarke R, Woodhouse P, et.al.*Variability and determinants of total homocysteine concentrations in an elderly population.Clin Chem 1998;44:102-7.*
12. Brattstrom L, Israelsson B,et.al. *Higher total plasma homocysteine in vitamin B12 deficiency than in heterozygosity for homocysteinuria fue to cystathionine B-synthase deficiency.Metabolism 1988;37:175-8.*
13. Nexo E, Engebaak F,Ueland PM,et.al. *Evaluation of novel assays in clinical chemistry:quantification of plasma total homocysteine. Clin Chem 2000;46:1150-6)*
14. KM Fairfield, RH Fletcher *JAMA 2002;287(23):3116-3126.*
15. Yvo M, Rakic Met al.*Fasting and postmethionine homocysteine levels in NDDM.Diabetes care 1999;22:125-132.*
16. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, et.al.*Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes:5-year follow-up of the Hoorn Study Circulation 2000;101:1506-1511.*
17. Pavia C, Ferrer I, et.al.*Total homocysteine levels in patients with type I diabetes.Diabetes Care 2000;23:84-87.*
18. Passaro A et.al. *Factors influencing plasma homocysteine levels in type 2 diabets.Diabetes Care 2000;23:420-1.*
19. Austen SK Coombes JS, Fasset RG.*Homocystein and cardiovascular disease in renal disease 2004.*

20. Rady PL, et.al. Genetic polymorphism (G801) of reduced folate carrier gene. *Mal Genet Metab*, 2001; 73: 285-6.
21. Negri E et.al. Dietary folate consumption and breast cancer risk. *J National Cancer Institute*, 2000; 92: 1270-1.
22. Yang X et.al. Breast cancer and methylation. *Endocrin Relet Cancer*, 2001; 8: 115-27.
23. Lloyd ME et.al. Effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *Q J Med*, 1999; 92: 551-3.
24. Lussana F, Zighetti ML, Bucciarelli P, Cugno M, Cattaneo M. Blood levels of homocysteine, folate, vitamine B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users /2004.
25. Alonso-Aperte E, Varela-Moreiras G. Drugs-nutrient interactions: a potential problem during adolescence. *Eur J Clin Nutrition*, 2000; 54. Suppl 1: S69-S74.
26. Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R et.al. *An J Clin Nutr*. 2004 Jul; 80(1): 114-22.
27. Diekman MJM et al. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinology*, 2001; 54: 197-204.
28. Morris MS et.al. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hyperthyroidism in the third US National Health and Examination Survey. *Atherosclerosis*, 2001a; 155: 195-200.
29. Dekou V et.al. Gene – environment and gene – gene interaction in the determination plasma homocysteine levels in healthy middle-aged men. *Thromb Haemost*, 2001; 85: 67-74.
30. Stoney CM. Plasma homocysteine levels increase in women during psychological stress. *Life Sciences*, 1999; 64: 2359-65.

- 31/32/33. Homocysteine levels in plasma and distribution related to age, sex and physiological variables. Ueland PM, et al. *Determinants of plasma homocysteine. Developments in Cardiovascular medicine* 2000;230:62 Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2000.
34. De Jonge et al. Can oral methionine –loading test be shortened ? *Homocysteine Metabolism*, 3rd International Conference 1-5 July 2001. Abstract 151.
35. Leblanc JC et al. Nutritional intakes of vegetarian population in France. *Eur J Clin Nutrition*, 2000;54:443-9.
36. Nelen WLDM et al. Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss. *Human Reproduction* 2000c;15:954-60.
37. Wang XL et al. Relationship between total plasma homocysteine, polymorphisms of homocysteine metabolism related enzymes, risk factors and coronary artery disease in Australian hospital-based population. *Atherosclerosis*, 1999;146:133-40.
38. Gibson JB, Carson NAJ, Neill DW. Pathological findings in homocystinuria. *J Clin Pathol*. 1964;17:427-37.
39. Ueland PM et al. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr*, 2000;72:324-32.
40. Boston AG et al. Nonfasting plasma tHcy levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1999;131:352-5.
41. Clarke R et al. Homocysteine Studies collaboration. Homocysteine and risk coronary heart disease and stroke. *Homocysteine Metabolism*, 3rd International Conference 1-5 July 2001. Abstract 109.

42. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999;159:1077-80.
43. Refsum Ueland PM. Plasma homocysteine levels and mortality (1998).
44. Xu D et al. Homocysteine accelerates endothelial cell senescence. *FEBS Letters*, 2000;470:20-4.
45. Dardik R, Varon D, Tamarin I, Zivelin A, Salomon O, Shenkman B, and Savion N. Homocysteine and oxidized low density lipoprotein enhanced platelet adhesion to endothelial cells under flow conditions: Distinct mechanisms of thrombogenic modulation. *Thromb Haemost* 2000;83:338-344.
46. Chipolla MJ et al. The effect of elevated homocysteine levels on adrenergic vasoconstriction of human resistance arteries: The role of the endothelium and reactive oxygen species. *J Vascular Surgery*, 2000;31:751-9.
47. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:165-176.
48. Lentz SR, Erger RA, Dayal S, Maeda N, Malinow MR, Heistad DD and Faraci FM. Folate dependence of hyperhomocysteinemia and vascular dysfunction in cystathionine beta-synthase deficient mice. *Am J Physiol* 2000;279:970-975.
49. Zhang XH et al. Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production. *Am J Physiology-Renal Physiology*, 2000;279:F671-F678.
50. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, et al. Homocysteinemia: Vascular injury and arterial thrombosis. *N. Eng J Med* 1974;291:537-43.
51. Willens H et al. Acidic citrate stabilizes blood samples for assay of total homocysteine. *Clin Chemistry*, 1998;44:342-5.

52. Salazar JF et al. Stability of blood homocysteine and other thiols: EDTA or acid citrate? *Clin Chemistry* 1999;45:2016-9.
53. Rasmussen K et al. Total homocysteine measurement in clinical practise. *Ann Clin Biochem*, 2000;37:627-48.
54. Thirup P and Ekelud S. Day -to-day, postprandial, and orthostatic variation of total plasma homocysteine. *Clin Chemistry*, 1999;45:1280-3.
55. Merki-Feld GS et al. The effect of the methionine cycle and of ethynylestradiol on nitric oxide, endothelin-1 and homocysteine plasma levels. *Hormone and metabolic Research*, 2000;32:288-93.
56. Carmody B et al. Folic acid inhibits homocysteine induced proliferation of human arterial smooth muscle cells. *J Vasc Surg*, 1999;30:1121-8.
57. Rodriguez JA et al. Homocysteine induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in vascular smooth cells. *Eur Heart J*, 1999;20;Abstr Suppl:397.
58. Dardik R et al. Homocysteine and oxidized low density lipoproteins enhance platelet adhesion to endothelial cells under flow conditions: Distinct mechanisms of thrombogenic modulation. *Thrombosis Haemostasis*, 2000;83:338-44.
59. Khajurla A and Houston DS. Induction of monocyte tissue factor expression by homocysteine: a possible mechanism for thrombosis. *Blood*, 2000;96:966-72.
60. Aronow WS et al. Increased plasma homocysteine is an independent predictor of new atherothrombotic brain infarction in older persons. *Am J Cardiology*, 2000;86:585-6.
61. Chow K et al. Effect of homocysteine on the production of nitric oxide in the endothelial cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999;26:817-8.

62. Constant J, Blann AD, Resplandy F, Parrot F, Seigneur M, and Renard M. Endothelial dysfunction during acute methionine load in hyperhomocysteinemic patients. *Atherosclerosis* 1999;147:411-413.
63. Chambers JC, Mc Gregor A, Jean – Marie J, Obeid OA, Kooner JS. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: an effect reversible with vitamin C therapy. *Circulation* 1999;99:1156-1160.
64. Willems FF et al. Hyperhomocysteinemia and progression of coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*, 1999;20; Abstr Suppl:71.
65. Alonso-Aperte E, Varela-Moreiras G. Drugs-nutrient interactions: a potential problem during adolescence. *Eur J Clin Nutrition*, 2000;54, Suppl 1:S69-S74.
66. Passaro A et al. Factors influencing plasma homocysteine levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2000;23:420-1.
67. Hoffer LJ et al. Plasma reduced homocysteine concentrations are increased in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 2001;59:372-7.
68. Stoney CM. Plasma homocysteine levels increase in women during psychological stress. *Life Sciences*, 1999;64:2359-65.
69. Cafolla A et al. Folate status in Italian blood donors: relation to gender and smoking. *Haematologica*, 2000;85:694-8.
70. Perros P et al. Prevalence of pernicious anaemia in patients with type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Diabetes UK. Medicine*, 2000;17:749-51.
71. Mc Carty MF. Increased homocysteine associated with smoking, chronic inflammation, and aging may reflect acute-phase induction of phosphatase activity. *Medical Hypothesis*, 2000b;55:289-93.

72. Schneede J,2001.*Interactions between different physiological and pathophysiological factors that influence vitamin status and the homocysteine metabolism,and homocysteine-relatr symptoms.*
73. *Measurement and use of total plasma homocysteine.American Society of Human Genetics American College of Medical Genetics Test and Transfer Committee Working Group Am.J Hum Genet 1998;63:1541-3.*
74. Word Met.al. *Fluctuations in dietary methionine intake do not alter plasma homocysteine concentration in healthy men. J Nutrition 2000;130:2653-7.*
75. Sunder – Plassman G et al.*Effect of high dose folic acid therapy on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients :Results of the Vienne multicenter study.J Am Soc Nephrology,2000;11:1106-16.*
76. McGreegor D et al.*A controlled trial og the effect of folate supplementation in end-stage renal disease.Nephron,2000;85:215-20.*
77. Virtanen JK et al.*High dietary methionine and serine intake and risk of acute coronary events:the Kuopio Ischaemic Heart Risk Factor Study.Homocysteine Metabolism,3rd International Conference 1-5 July 2001.Abstract 200.*
78. Mansoor MA et al.*Correlation between plasma total homocysteine and copper in patients with peripheral vascular disease.Clin Chemistry,2000;46:385-91.*
79. Dierkers J et.al.*Serum homocysteine increases after therapy with fenofibrate or bedafibrate.Lancet,1999a;354:219-20.*
80. Suliman ME et.al.*Effects of high-dose folic acid and pyridoxine on plasma and erythrocyte suffur amino acids in hemodialysis patients. J Am Society Nephrology,1999;10:1287-96.*
81. Tremplay R et.al.*Hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients.Effects of 12-month supplementation with hydrosoluble vitamins.Kidney Int,2000;58:851-8.*

82. Van Guldemer Cand Robinson K. Homocysteine and renal disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2000; 26: 313-24.
83. Sunder-Plassmann G et al. Effect of high dose folic acid therapy on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. Results of the Vienne multicenter study. *J Ann Soc Nephrology*, 2000; 11: 1106-16.
84. Manns B et al. Oral Vitamin B12 and high-dose folic acid in hemodialysis patients with hyperhomocysteinemia. *Kidney Int*, 2001, 59: 1103-9.
85. Bunout D et al. Effects of supplementation with folic acid antioxidant vitamins on homocysteine levels and LDL oxidation in coronary patients. *Nutrition*, 2000; 16: 107-10.
86. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases. A statement for health-care professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 178-82.
87. Wald DS et al. Randomised trial of folic supplementation and serum homocysteine levels. *Archives Int Med* 2001; 161: 695-700.
88. Clarkel. An overview of the homocysteine lowering clinical trial. K Robinson (ed), *Homocysteine and Vascular Disease*, 413-29, 2000. Kluwer Academic Publishers.
89. Richard Sadosky M.D, Eikelboom JW et al. Homocysteine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* September 7, 1999; 131: 363-75.
90. Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm E, Cutler JA, Feldman HA, et al. Distribution of and factor associated with serum homocysteine levels in children: child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health. *JAMA* 1999; 281: 1189-96.

91. Gorin JM, Ngugen H, Gonin R, Sarna A, Michels A, Masri-Imad F, Bommaveddy G, Chassaing C, Wainer I, Loya A, Cary D, Barker LF, Assefi A, Greenspan R, Mahoney D, Wilcox CS, *J Nephrol*.2003 Jul-Aug;16(4):522-34.
92. McCully K. Homocysteine, folate, vitamin B6, and cardiovascular disease (editorial) *JAMA* 1998;279:392-393.
93. Selhob J, D'Angelo A. Relationship between homocysteine and thrombotic disease. (in Process Citation) *Am J Sci* 1998;316:129-41.
94. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials *BMJ* 1998;316:894-96.
95. Koyama et al. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and transplant Association*, vol. 17(2002), pp. 916-22.
96. Costello JF and Plass C. Methylation matters *Journal of Medical Genetics*, 2001;38:285-303.
97. Chiang P et al. S-adenosylmethionine and methylation. *FASEB J*, 1996;10:4:471-480.
98. Lu S. S-adenosylmethionine. *Int J Biochemistry, Cell Biology*, 2000;32:391-5.
99. Rozen R. Genetic modulation of homocysteinemia. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2000;26:255-61.
100. Chamberlin Me et al. Methionine adenylyltransferase I/III deficiency: novel mutations and clinical variations. *Am J Hum Genet*, 2000;66:347-55.
101. Jacques PF et al. Determination of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr*, 2000 ;73 :613-21.

102. Urgert R et al. Heavy consumption and plasma homocysteine :a randomized controlled trial in healthy volunteers. *Am J Clin Nutrition*,2000;72:1107-10.

103. Vollset SE et al. Coffee and homocysteine. *Am J Clin Nutrition*,2000b;71:403-4.

104. Stoney CM and Engebretson TO. Plasma homocysteine concentrations are positively associated with hostility and anger. *Life Sciences*,2000;66:2267-75.

105. Robinson K, Mayer E, Jacobsen PW. Homocysteine and coronary artery disease. *Clev Clin J Med* 1999;61:438-50.

106. Collola A et al. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*,2000;26:243-54.