

Η ομοκυστεΐνη ως παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακών νόσων και θρομβώσεων

Η υπερομοκυστεΐναιμία, κατά την τελευταία τριακονταετία, αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Ο μεταβολισμός της ομοκυστεΐνης, ενός αμινοξέος που προέρχεται από τη μεθειονίνη της τροφής, ακολουθεί δύο οδούς: αυτή της επαναμεθυλίωσης, στην οποία δρουν τα ένζυμα συνθετάση της μεθειονίνης (methionine synthase, MS) και N_5,N_{10} -μεθυλενοτετραϋδροφυλλική αναγωγή (methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR) και συμμετέχουν το φυλλικό οξύ και η βιταμίνη B_{12} , και εκείνη της διαθείωσης, με τη δράση των ενζύμων β-συνθετάση της κυσταθειονίνης (cystathionine-β-synthase, CBS) και τη συμμετοχή της βιταμίνης B_6 . Από τις μεθόδους προσδιορισμού της ουσίας ξεχωρίζουν οι χρωματογραφικές (π.χ. υψηλής πίεσης υγρή χρωματογραφία, high pressure liquid chromatography, HPLC) και οι ανοσοενζυμικές (π.χ. ELISA), ως οι πλέον αξιόπιστες. Οι φυσιολογικές τιμές της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα είναι 5–15 $\mu\text{mol/L}$, ενώ η αύξησή της σε επίπεδα 15–30 $\mu\text{mol/L}$, 30–100 $\mu\text{mol/L}$ και άνω των 100 $\mu\text{mol/L}$ χαρακτηρίζουν, αντίστοιχα, την ήπια, μέτρια και βαριά υπερομοκυστεΐναιμία. Η δοκιμασία φόρτισης με μεθειονίνη συμβάλλει στην αποκάλυψη οριακών διαταραχών της ομοκυστεΐνης, αν και η χρησιμότητά της από μερικούς αμφισβητείται. Οι διαταραχές της ουσίας διακρίνονται σε διαιτητικές, γενετικές και άλλες επίκτητες (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια, λήψη φαρμάκων κ.ά.). Στις γενετικές συγκαταλέγονται οι ενζυμικές ανεπάρκειες, κυρίως της CBS και της MTHFR, που στην ομόζυγη μορφή προκαλούν βαριά και στην ετερόζυγη ήπια-μέτρια υπερομοκυστεΐναιμία, ενώ η παρουσία της θερμοασταθούς ποικιλίας της MTHFR συνδέεται με μέτρια υπερομοκυστεΐναιμία. Η αύξηση της ουσίας, άσχετα από την αιτία, έχει συνδεθεί με την παρουσία καρδιαγγειακής νόσου και θρομβοεμβολικών επεισοδίων, αρτηριακών και φλεβικών, και η συσχέτιση αυτή υποστηρίζεται από πλήθος κλινικών μελετών, αναδρομικών, προοπτικών κ.ά. Το παθογενετικό υπόστρωμα της νόσου είναι η δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου και ο θρομβογόνος ρόλος του, αποτέλεσμα της τοξικής δράσης της αυξημένης ομοκυστεΐνης και κυρίως των προϊόντων οξειδωσής της. Η αντιμετώπιση της υπερομοκυστεΐναιμίας διαβαθμίζεται, ανάλογα και με τη βαρύτητά της και την ανταπόκριση του πάσχοντος ατόμου, σε τρία βασικά στάδια: την αυξημένη πρόσληψη τροφών πλούσιων σε φυλλικό οξύ, τον εμπλουτισμό της τροφής (π.χ. των δημητριακών) με βιταμίνες και την εξωγενή χορήγηση φυλλικού οξέος, βιταμίνης B_{12} , βιταμίνης B_6 , μόλων ή σε συνδυασμό.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι καρδιαγγειακές νόσοι αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου και αναπηρίας στις δυτικές χώρες. Μερικοί από τους παράγοντες κινδύνου τους σχετιζόμενους με αθηρωμάτωση-αθηροσκλήρυνση, που οδηγούν σε αρτηριακά και φλεβικά θρομβωτικά επεισόδια,¹ είναι

η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, το κάπνισμα κ.ά., ενώ κατά την τελευταία τριακονταετία πολλοί παθογενετικοί παράγοντες αθηρωμάτωσης διερευνήθηκαν, μεταξύ των οποίων η φλεγμονή, η ενεργοποίηση των μορίων προσκόλλησης και η πολλαπλή τοξική επίδραση της ομοκυστεΐνης.²

Β. Χριστοπούλου-Κοκκίνου

Αιματολογικό Εργαστήριο, ΠΓΝΑ
«Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Homocysteine as a risk factor
for thrombosis

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αθηρωμάτωση
Θρόμβωση
Ομοκυστεΐνη

Υποβλήθηκε 11.1.2001
Εγκρίθηκε 31.5.2001

Το 1969, από παρατηρήσεις του McCully,³ κυρίως σε νεκροτομικό υλικό, συσχετίστηκαν τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα με την καρδιαγγειακή νόσο, ενώ από μεταγενέστερες μελέτες η υπερομοκυστεϊναιμία ενοχοποιήθηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου, με κλινικές εκδηλώσεις όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικά και περιφερικά αγγειακά θρομβωτικά επεισόδια, ως αποτέλεσμα πρώιμης αθηρωμάτωσης.^{4,5} Η βαριά μορφή υπερομοκυστεϊναιμίας, που συνοδεύεται από ομοκυστεϊνουρία, είναι σπάνια, αλλά η ελαφρά μορφή της απαντάται στο 5–7% του γενικού πληθυσμού, αρχικά διαδράμοντας ασυμπτωματικά και εμφανίζοντας τις πρώτες κλινικές εκδηλώσεις περί την 3η–4η δεκαετία της ζωής.^{6–8}

Διευκρινίζεται πως με τους όρους «καρδιαγγειακή νόσος» και «αγγειακή νόσος» υποδηλώνονται εδώ αφενός η στεφανιαία νόσος ως αποτέλεσμα αθηρωμάτωσης, με τις συνέπειές της (στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου κ.λπ.) και αφετέρου αθηροσκληρωτικές παθήσεις εγκεφαλικών ή περιφερικών αγγείων.

2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗΣ

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα θειούχο αμινοξύ, σχηματιζόμενο κατά το μεταβολισμό της μεθειονίνης της προλαμβανόμενης με τις πρωτεΐνες της τροφής.

Η ουσία μεταβολίζεται στο ήπαρ, αποβαλλόμενη από τους νεφρούς⁹ μέσω δύο βασικών οδών (εικ. 1), της επαναμεθυλίωσης και της διαθείωσης. Κατά την πρώτη οδό, η ομοκυστεΐνη μεθυλιώνεται προς μεθειονίνη με τη δράση του ενζύμου συνθετάση της μεθειονίνης (MS), με

τη συμβολή του φυλλικού οξέος (N₅-μεθυλ-τετραϋδροφυλλικό οξύ) ως πηγή της μεθυλικής ρίζας και με τη βιταμίνη B₁₂ ως συμπράγοντα, ενώ η N₅,N₁₀-μεθυλενοτετραϋδροφυλλική αναγωγή (MTHFR) δρα καταλυτικά στην όλη διαδικασία της επαναμεθυλίωσης.

Η οδός της διαθείωσης κινητοποιείται υπό συνθήκες περίσσειας μεθειονίνης¹⁰ και, κατ' αυτήν, από την ομοκυστεΐνη και τη σερίνη παράγεται κυσταθειονίνη με τη μεσολάβηση του ενζύμου β-συνθετάση της κυσταθειονίνης (CBS), με την καταλυτική δράση της βιταμίνης B₆. Η κυσταθειονίνη μετατρέπεται, στη συνέχεια, σε γλουταθειονίνη και άλλες θειούχες ενώσεις, που αποβάλλονται με τα ούρα.^{11,12} Προσφάτως,¹ διερευνάται και οδός μετατροπής της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη με τη σύμπραξη του tRNA.

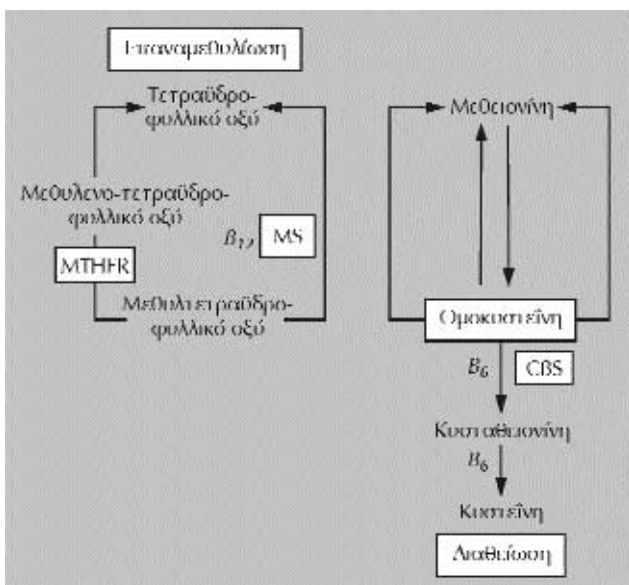
Η έξοδος της ομοκυστεΐνης στον εξωκυττάριο χώρο αντανακλά το βαθμό ισορροπίας παραγωγής και αποδομής της ουσίας. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης, τον πρώτο ρόλο διαδραματίζει η MS και γι' αυτό η ουσία αυξάνει πολύ, αν συνυπάρχει διαταραχή του φυλλικού οξέος ή της βιταμίνης B₁₂.¹³ Σε υψηλές πυκνότητες ομοκυστεΐνης, η δραστικότητα της CBS είναι εκείνη που επηρεάζει την τύχη της. Έτσι, ανεπάρκεια του ανωτέρω ενζύμου οδηγεί σε διαταραχή της δοκιμασίας φόρτισης με μεθειονίνη.¹⁴

3. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗΣ

3.1. Μέθοδοι προσδιορισμού

Σχεδόν σε όλες τις μεθόδους, αυτό που προσδιορίζεται είναι η ολική ομοκυστεΐνη, η οποία συμπεριέχει την ελεύθερη ουσία (1%), τη δεσμευμένη με πρωτεΐνες (70–80%) και θειούχες ενώσεις της (30%).^{15,16} Η μεθοδολογία προσδιορισμού της ομοκυστεΐνης είναι πλούσια^{17–25} και περιλαμβάνει, κατά σειρά ανάπτυξής τους, τις αρχικές χημικές αναλύσεις, ραδιοενzymικές μεθόδους, χρωματογραφικές (αέρια και υγρή-υψηλής πίεσης, HPLC), φθορίζουσες και, τέλος, τις πιο πρόσφατες ανοσοενzymικές, οι οποίες έχουν πολύ καλή συσχέτιση με τη σημαντικής ακρίβειας HPLC.

Τονίζεται ότι απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη συλλογή, επεξεργασία και φύλαξη του δείγματος αίματος, εφόσον παραμονή του σε θερμοκρασία δωματίου έχει ως συνέπεια αύξηση των επιπέδων της ουσίας λόγω έκλυσής της από τα ερυθρά αιμοσφαίρια.¹⁰ Το προς εξέταση αίμα συλλέγεται σε φιαλίδια με EDTA, ψυχόμενο άμεσα με τη βοήθεια πάγου, για χρονικό διάστημα έως και δύο ωρών. Η φυγοκέντρηση πρέπει να γίνεται σε θερμοκρασία 2–4 °C και η φύλαξη του πλάσματος σε –20



Εικόνα 1. Μεταβολισμός ομοκυστεΐνης.

έως -80°C . Ομοκυστεΐνη δυνατόν να προσδιοριστεί και στον ορό και στα ούρα.

3.2. Επίπεδα αίματος

Φυσιολογικά, τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο αίμα είναι 5–15 $\mu\text{mol/L}$.¹ Αύξηση της ουσίας σε τιμές 15–30 $\mu\text{mol/L}$ απαντάται στην ήπια υπερομοκυστεΐναιμία, ενώ τιμές 30–100 $\mu\text{mol/L}$ χαρακτηρίζουν τη μέτρια και άνω των 100 $\mu\text{mol/L}$ τη βαριά υπερομοκυστεΐναιμία. Σε αυτή, οι τιμές της είναι δυνατό να φθάσουν τα 200–400 $\mu\text{mol/L}$.

3.3. Δοκιμασία φόρτισης με μεθειονίνη

Ο προσδιορισμός της ουσίας στο πλάσμα μετά από φόρτιση με μεθειονίνη συνίσταται στη μέτρηση της ομοκυστεΐνης πριν και μετά από χορήγηση μεθειονίνης per os (100 mg/kg σωματικού βάρους) σε νηστικά άτομα, σε χρονικά διαστήματα 2, 4, 8 έως και 24 ωρών. Έτσι, είναι δυνατό να επιβεβαιωθεί η υποψία υπερομοκυστεΐναιμίας όταν τα επίπεδα της ουσίας είναι οριακά, διότι η φόρτιση με μεθειονίνη κινητοποιεί κυρίως τη μεταβολική οδό της διαθείωσης.²⁶ Η δοκιμασία θεωρείται θετική, όταν τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης αυξηθούν κατά 2 σταθερές αποκλίσεις της αρχικής τιμής και συντελεί στη διαπίστωση ισορροπίας μεταξύ ενδο- και εξωκυττάριας ομοκυστεΐνης,¹⁵ αν και έχει βρεθεί θετική και επί παρουσίας της θερμοασταθούς ποικιλίας της MTHFR. Η σημασία των υψηλών επιπέδων της ουσίας στις 8 ώρες συζητείται από μερικούς, όπως και η διαγνωστική και προγνωστική αξία της δοκιμασίας γενικότερα.²⁷ Πάντως, στα φυσιολογικά άτομα υπό δοκιμασία φόρτισης με μεθειονίνη, οι τιμές της ομοκυστεΐνης πρέπει να έχουν επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από 2 ώρες.²⁸

4. ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

Οι διαταραχές της ομοκυστεΐνης έχουν πολλαπλά αίτια (πίν. 1).

4.1. Διατροφικές υπερομοκυστεΐναιμίες

Είναι προφανής η επίδραση της διατροφής στα επίπεδα της ομοκυστεΐνης.¹⁰ Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος ή βιταμίνης B₆ συμβάλλει στην ήπια έως μέτρια υπερομοκυστεΐναιμία, εφόσον το φυλλικό οξύ παρέχει την απαραίτητη πηγή μεθυλίωσης της ουσίας και η βιταμίνη B₆ είναι συμπαραγόντας της CBS. Ομοίως, ένδεια βιταμίνης B₁₂, που είναι συμπαραγόντας της MS, επηρεάζει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης, ενώ και άλλες βιταμίνες του συμπλέγματος B, όπως π.χ. η B₂, συμμετέχουν στη δράση της MTHFR για τη σύνθεση της μεθειονίνης.

Πίνακας 1. Διαταραχές της ομοκυστεΐνης.

Αίτια	Είδος διαταραχής	Βαρύτητα
Διατροφικά	Φυλλικού οξέος Βιταμίνης B ₆ Βιταμίνης B ₁₂ Βιταμίνης B ₂	Ήπια-μέτρια 15–100 $\mu\text{mol/L}$
Γενετικά	CBS $\left\{ \begin{array}{l} \text{Ομόζυγη} \\ \text{Ετερόζυγη} \end{array} \right.$ MTHFR $\left\{ \begin{array}{l} \text{Ομόζυγη} \\ \text{Ετερόζυγη} \end{array} \right.$ Θερμοαστάθην MTHFR ομόζυγη-ετερόζυγη MS (σπάνια)	Βαριά (200–400 $\mu\text{mol/L}$) Ήπια-μέτρια Βαριά Ήπια-μέτρια Ήπια-μέτρια Βαριά
Άλλα	Υπέρταση Υπερλιπιδαιμία Κάπνισμα Έλλειψη φυσιολογικής άσκησης Ηλικία Εμμηνόπαυση Χρήση καφέ, οξυπνεύματος Νεφρική ανεπάρκεια Υποθυρεοειδισμός Μεταμοσχεύσεις Κακοήθειες νόσοι Φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου Φάρμακα	Ήπια-μέτρια

4.2. Υπερομοκυστεΐναιμίες γενετικής αιτιολογίας

4.2.1. Βαριά υπερομοκυστεΐναιμία. Πρωτοπεριγράφηκε το 1962. Η συνθέστερη από τις βαριές γενετικές διαταραχές είναι η ανεπάρκεια της CBS, ενζύμου της οδού της διαθείωσης, που οδηγεί σε βαριά μορφή υπερομοκυστεΐναιμίας με ομοκυστεϊνουρία.²⁹ Η διαταραχή κληρονομείται με αυτόσωμο υπολειπόμενο μηχανισμό και η ομόζυγη μορφή της είναι σπάνια, εμφανιζόμενη κατά μέσο όρο σε 1/200.000–1/350.000 γεννήσεις, με ακραίες συχνότητες στην Ιρλανδία (1/65.000) και την Ιαπωνία (1/900.000).¹¹ Η ομοκυστεΐνη πλάσματος κυμαίνεται σε υψηλά επίπεδα, 200–400 $\mu\text{mol/L}$, ενώ συνυπάρχουν ομοκυστεϊνουρία και κλινικές εκδηλώσεις που περιλαμβάνουν διαταραχές της όρασης (έκτοπο φακό, οξύ γλαύκωμα) και του σκελετού, πνευματική καθυστέρηση και πρόωμη αθηρωμάτωση, που ενοχοποιείται για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου σε νεαρή ηλικία, κάτω των 30 ετών.³⁰

Η ετερόζυγη μορφή απαντάται με συχνότητα 1/100 στο γενικό πληθυσμό, δεν συνοδεύεται από ομοκυστεϊνουρία και οι τιμές της ομοκυστεΐνης ορού κυμαίνονται στα

20–40 $\mu\text{mol/L}$,³¹ εμπίπτουσες στην κατηγορία της μέτριας-ήπιας διαταραχής.

Διαταραχές της οδού της επαναμεθυλίωσης αντιπροσωπεύουν το 5–10% των περιπτώσεων βαριάς υπερομοκυστεϊναιμίας.³²

Διαταραχή της MTHFR, ενζύμου που ελέγχεται γενετικά από τη χρωμοσωμική θέση Ip36·3, προκαλεί, στην ομόζυγη μορφή, βαριά υπερομοκυστεϊναιμία, με ευρήματα ανάλογα προς τα ήδη αναφερθέντα. Και αυτή η διαταραχή κληρονομείται με αυτόσωμο υπολειπόμενο χαρακτήρα και εκφράζεται με μετάλλαξη του γονιδίου του αντίστοιχου ενζύμου, του οποίου τα επίπεδα ελαττώνονται στο 2% των φυσιολογικών στην ομόζυγη και στο 50% στην ετερόζυγη κατάσταση.³³

Σπάνιες περιπτώσεις βαριάς υπερομοκυστεϊναιμίας με ομοκυστεϊνουρία έχουν περιγραφεί σε σοβαρές διαταραχές του μεταβολισμού της βιταμίνης B₁₂, που προκαλούν ανεπάρκεια της MS.³⁴

Να σημειωθεί ότι αν και γονιδιακές ανωμαλίες του ενζύμου MS (Iq43) έχουν αναφερθεί,³⁵ δεν είναι ακόμη γνωστό κατά πόσο αυτές έχουν σχέση με αγγειακά θρομβωτικά επεισόδια.

4.2.2. Ήπια-μέτρια υπερομοκυστεϊναιμία. Τα επίπεδα της ομοκυστεϊνης πλάσματος κυμαίνονται στα 15–100 $\mu\text{mol/L}$ και η διαταραχή αφορά φαινοτυπικώς φυσιολογικά άτομα αλλά με γενετικώς παθολογικό υπόστρωμα, άτομα με επίκτητες διαταραχές ή άτομα με συνδυασμό των δύο ανωτέρω καταστάσεων.

Οι γενετικές διαταραχές αφορούν τα ένζυμα CBS και MTHFR, των οποίων τα επίπεδα στις ετερόζυγες μορφές φθάνουν το 50%. Και οι δύο αυτές διαταραχές απαντώνται στο 0,4–1,5% του γενικού πληθυσμού.³⁶

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η πρόσφατη ανακάλυψη θερμοασταθούς μοριακής παραλλαγής του ενζύμου MTHFR,^{4,37} στο οποίο η αλανίνη αντικαθίσταται από τη βαλίνη. Ο πολυμορφισμός C→T στο νουκλεοτίδιο του γονιδίου του υπεύθυνου για τη MTHFR (C 677→T) απαντάται στο 13% του γενικού πληθυσμού³⁷ και η θερμοαστάθεια έχει ως συνέπεια την ελάττωση της δραστηριότητας του ενζύμου στο 50% στους 37 °C και το μηδενισμό της στους 46 °C. Η κλινική σημασία της μετάλλαξης, όσον αφορά την καρδιαγγειακή νόσο, έχει αποτελέσει αντικείμενο διχογνωμίας,^{38–41} αν και σε πρόσφατες γενετικές μελέτες υπογραμμίζεται η σημασία του T/T γονοτύπου του ενζύμου MTHFR και του 844 ins 68 γονοτύπου για τη CBS αναφορικά με τον κίνδυνο θρομβώσεων.⁴² Πάντως, οι ομοζυγώτες της παραλλαγής αυτής (όπως και οι ετεροζυγώτες της CBS) εμφανίζουν με-

τρίως αυξημένα επίπεδα ομοκυστεϊνης, κυρίως σε συνδυασμό με ελαττωμένες τιμές φυλλικού οξέος. Η συχνότητα ανεύρεσης του θερμοασταθούς αυτού ενζύμου κυμαίνεται στο 5–20% για την Καυκασία φυλή,⁸ ενώ πρόσφατες μελέτες ανεβάζουν το ποσοστό στο 35% του γενικού πληθυσμού της Βόρειας Αμερικής,⁴³ με κατανομή 12% ομοζυγών και 40–45% ετεροζυγών.

Σχετικές μελέτες έχουν γίνει και σε ομάδες Αμερικανών ιατρών με έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε Καναδούς γαλλικής καταγωγής,⁴⁴ ενώ πληθυσμιακές μελέτες έχουν διεξαχθεί και στην Ιαπωνία, Ολλανδία, Νορβηγία, Ιταλία και άλλες Ευρωπαϊκές χώρες,^{39,45,46} με μικρές αλλά χαρακτηριστικές διακυμάνσεις στα ποσοστά ανεύρεσης του ενζύμου. Οι χαμηλότερες συχνότητες (0,5%) βρέθηκαν στους Αφρο- και Ισπανο-αμερικανούς.⁴⁷

4.3. Άλλες αιτίες υπερομοκυστεϊναιμίας

Σε αυτές περιλαμβάνονται η νεφρική ανεπάρκεια, με τιμές ομοκυστεϊνης έως και τετραπλάσιες του φυσιολογικού,⁴⁸ οι μεταμοσχεύσεις οργάνων, ιδίως με λήψη κυκλοσπορίνης,⁴⁹ ο υποθυρεοειδισμός,⁵⁰ κακοήθεις νόσοι μαστού, ωοθηκών και παγκρέατος,⁵¹ η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία,⁵² η κακοήθης αναιμία, φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου,⁵³ ενώ η λήψη φαρμάκων που ανταγωνίζονται το φυλλικό οξύ (π.χ. η μεθοτρεξάτη),⁵⁴ η θεοφυλλίνη⁵⁵ και τα αντιεπιληπτικά⁵⁶ συγκαταλέγονται στα επίκτητα αίτια υπερομοκυστεϊναιμίας. Επίσης, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα⁵⁷ και η έλλειψη φυσικής άσκησης συντελούν στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών νόσων και μέσω της αύξησης της ομοκυστεϊνης στο αίμα.

Τέλος, η ομοκυστεϊνη έχει βρεθεί ότι αυξάνεται με την κατανάλωση καφέ^{58,59} και οινοπνεύματος,^{60,61} καθώς και με την πρόοδο της ηλικίας στους άνδρες και στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες,^{62–66} ενώ η ορμονική υποκατάσταση με οιστρογόνα την ελαττώνει.⁶⁷

5. ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η αρχική υπόθεση του McCully, το 1969,³ ότι τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεϊνης στο αίμα, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, προκαλούν αθηρωμάτωση, επιβεβαιώθηκε και από περίπου 20 μελέτες σε 3.000 ασθενείς με αγγειακή νόσο και ίσο αριθμό φυσιολογικών μαρτύρων, ενώ διαπιστώθηκε ότι ακόμη και η ήπια έως μέτρια υπερομοκυστεϊναιμία συνδέεται στενά με την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης,^{68,69} εφόσον το 20–30% των ασθενών με αγγειακή νόσο παρουσίαζαν υψηλά επίπεδα ομοκυστεϊνης στο πλάσμα, σε σύγκριση με μόνο το 2% των φυσιολογικών μαρτύρων.

5.1. Μελέτες που δείχνουν συσχέτιση της υπερομοκυστεϊναιμίας με τις καρδιαγγειακές παθήσεις

Το 1976, οι Wilcken και Wilcken έδειξαν τη σχέση στεφανιαίας νόσου και υψηλών επιπέδων ομοκυστεϊνης μετά από φόρτιση με μεθειονίνη⁷⁰ και σύντομα ακολούθησαν ανάλογες παρατηρήσεις.⁶⁸ Το συμπέρασμα από 27 πρόσφατες μελέτες ήταν ότι ο δείκτης κινδύνου (odds ratio) της μέτριας υπερομοκυστεϊναιμίας για τη στεφανιαία νόσο είναι 1,7, για την εγκεφαλική αγγειακή νόσο 2,5 και για την περιφερική αρτηριοπάθεια 6,8.⁷¹ Μάλιστα, δείχθηκε ότι σε κάθε αύξηση των επιπέδων της ουσίας κατά 5 μmol/L αντιστοιχεί αύξηση του σχετικού κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου κατά 40%. Από μεγάλη Ευρωπαϊκή μελέτη σε 750 ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και 800 φυσιολογικούς μάρτυρες, αποδείχθηκε ότι η υψηλή τιμή ομοκυστεϊνης ορού αποτελεί παράγοντα κινδύνου αγγειακής νόσου παρεμφερή προς εκείνους του καπνίσματος και της υψηλής χοληστερόλης, αλλά ανεξάρτητο αυτών.⁷² Επίσης, αναφέρθηκαν περιπτώσεις επαναστένωσης διανοιχθέντων στεφανιαίων αγγείων σε ασθενείς, ιδίως διαβητικούς, με αυξημένα επίπεδα ομοκυστεϊνης.⁷³

Στη μελέτη Trömsö, σε πληθυσμό άνω των 20.000 ανδρών και γυναικών ηλικίας 12–61 ετών, διαπιστώθηκε ότι η ομοκυστεϊνη ήταν υψηλότερη στα 123 άτομα που στη συνέχεια υπέστησαν έμφραγμα του μυοκαρδίου, απ' ό,τι σε 492 μάρτυρες,⁷⁴ ενώ σε μεγάλη Ευρωπαϊκή μελέτη⁷² τονίζεται ότι η ομοκυστεϊνη πρέπει να υπολογίζεται ως παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου μαζί με το κάπνισμα και την υπέρταση.

Στον Ελληνικό χώρο γίνονται κάποιες προκαταρκτικές μελέτες, που όμως χρήζουν επέκτασης σε μεγαλύτερους πληθυσμούς.⁷⁵ Σε δική μας μελέτη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, τα προκαταρκτικά συμπεράσματα δείχνουν συσχέτιση της στεφανιαίας νόσου με τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεϊνης ορού.⁷⁶

5.2. Μελέτες που δείχνουν συσχέτιση υπερομοκυστεϊναιμίας με φλεβικές θρομβώσεις

Όσον αφορά τις φλεβοθρομβώσεις, φαίνεται ότι η υπερομοκυστεϊναιμία είναι πρόσθετος παράγοντας κινδύνου σε άτομα ήδη προδιατεθειμένα για θρομβοεμβολικά επεισόδια, όπως φορείς του γονιδίου του παράγοντα V Leiden, αν και τα συμπεράσματα από σχετικές μελέτες εμφανίζονται, και σε αυτή την περίπτωση, αντικρουόμενα.^{77–79}

5.3. Μελέτες με αντιφατικά αποτελέσματα

Άλλες προοπτικές μελέτες⁸⁰ δίνουν αντικρουόμενες πληροφορίες για τη σχέση υπερομοκυστεϊναιμίας και αθηρωματικής νόσου.

Σε μια μελέτη, που αφορούσε μεγάλο αριθμό ιατρών (άνω των 15.000), διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση υπερομοκυστεϊναιμίας και καρδιαγγειακής νόσου,⁵ ενώ η ίδια μελέτη, σε μεταγενέστερο χρόνο, δεν έδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά επιπέδων ομοκυστεϊνης σε ιατρούς με σπληνάχνη, που κατέληξε σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, ή με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.⁸¹

Τέλος, υπάρχουν και μελέτες στις οποίες τίθεται το ερώτημα αν η υψηλή ομοκυστεϊνη ορού είναι η αιτία ή το αποτέλεσμα αγγειακής νόσου.^{82,83}

Ανάλογη έλλειψη συσχέτισης έδειξε και η μελέτη M-RFIT,⁸⁴ ενώ αδυναμία αξιόπιστης πρόβλεψης νόσου αποδείχθηκε και από τη μελέτη ARIC σε 15.792 άτομα ηλικίας 45–64 ετών με υψηλή τιμή ομοκυστεϊνης πλάσματος.⁸⁵

Συμπερασματικά, ενώ η σχέση βαριάς υπερομοκυστεϊναιμίας και καρδιαγγειακής νόσου δεν αμφισβητείται,⁸⁶ οι κλινικές συνέπειες της ήπιας-μέτριας υπερομοκυστεϊναιμίας στα αγγεία –αρτηρίες και φλέβες– παρά τις πολλές μέχρι σήμερα σχετικές ενδείξεις, αποτελούν αντικείμενο προβληματισμού. Πάντως, όπως τονίζεται και στη μελέτη Framingham, η συνύπαρξη υψηλών επιπέδων ομοκυστεϊνης και άλλων παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, μιας νόσου «πολυπαραγοντικής» (κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία, παράγοντας V Leiden κ.ά.), ασφαλώς και είναι επιβαρυντική για την εκδήλωσή της.^{87,88} Στο μέλλον, προσηκτικά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες αναμένεται να συντελέσουν στη διαφώτιση του ενδιαφέροντος και σοβαρού αυτού προβλήματος. Στον πίνακα 2 παρατίθενται μερικές από τις χαρακτηριστικότερες μελέτες πάνω στην υπερομοκυστεϊναιμία.

6. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΓΟΝΟΥ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΓΟΝΟΥ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΑΙΜΙΑΣ

Η βλαπτική δράση της ομοκυστεϊνης στα αγγεία δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, φαίνεται όμως ότι η τοξικότητά της είναι πολυσχιδής (πίν. 3) και συνοψίζεται στα εξής:

Κατά το μεταβολισμό της ουσίας, προϊόντα της οξειδωσής της συνδέονται με τις LDL-λιποπρωτεΐνες και τα προκύπτοντα σύμπλοκα προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα, σχηματίζοντας στο αγγειακό υπενδοθήλιο αφρώδη λιποκύτταρα, το παθογενετικό υπόστρωμα της αθηρωματικής πλάκας,⁸⁸ ενώ, όπως προκύπτει, η λειτουργική τροποποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων λόγω της ομοκυστεϊνης έχει ως συνέπεια τη διαταραχή της παραγωγής και της δράσης των ενδοθηλιακών πρωτεογλυκανών, που, ως γνωστό, έχουν αντιπηκτικές ιδιότη-

Πίνακας 2. Μελέτες συσχέτισης υψηλών επιπέδων ομοκυστεΐνης πλάσματος και θρομβοεμβολικής νόσου.

Πρώτος συγγραφέας	Είδος μελέτης	Κλινική εκδήλωση	Στοιχεία ομάδας με υψηλή τιμή ομοκυστεΐνης	Αναφορά
Boers	Αναδρομική	Περιφερική αγγειακή νόσος	47%	<i>N Engl J Med</i> 1985, 313:709
Malinow	Συγχρονική	Στεφανιαία νόσος	99 ασθενείς (62–70 ετών) 259 μάρτυρες	<i>Cor Art Dis</i> 1990, 1:215
Taylor	Ασθενών-μαρτύρων	Εξέλιξη αρτηριακής νόσου	–	<i>J Vasc Surg</i> 1991, 13:128
Brattstrom	Αναδρομική	Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση	71 ασθενείς (<56 ετών) 72 μάρτυρες	<i>Haemostasis</i> 1991, 21:51
Stampfer	Προοπτική	Οξύ έμφραγμα-αρτηριακή νόσος	14.916 ιατροί ΗΠΑ	<i>JAMA</i> 1992, 268:877
Araki	Αναδρομική	Διαβητική μικροαγγειοπάθεια	52 ασθενείς	<i>Atherosclerosis</i> 1993, 103:149
Bushey	Μετα-ανάλυση 27 μελετών	Καρδιαγγειακή νόσος	–	<i>JAMA</i> 1995, 274:1045
Fermo	Αναδρομική	Αρτηριακή-φλεβική νόσος	107 ασθενείς (<45 ετών) 60 μάρτυρες	<i>Ann Intern Med</i> 1995, 123:747
Den Heyer	Αναδρομική	Υποτροπή νόσου	67 ασθενείς-51 μάρτυρες	<i>Lancet</i> 1995, 345:882
Cattaneo	Αναδρομική	Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση	89 ασθενείς-89 μάρτυρες	<i>N Engl J Med</i> 1996, 335:974
Simioni	Ασθενών-μαρτύρων	Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση	60 ασθενείς (72 ετών) 148 μάρτυρες	<i>Thromb Haemost</i> 1996, 76:883
Graham	Ασθενών-μαρτύρων	Καρδιαγγειακή νόσος	750 ασθενείς-800 μάρτυρες	<i>JAMA</i> 1997, 277:1775

(Από: Sehlab J et al. *Thromb Haemost* 1997, 78:527 και Welch GN et al. *N Engl J Med* 1998, 338:1042)

Πίνακας 3. Παθογενετικοί μηχανισμοί αθηρωμάτωσης-θρόμβωσης στην υπερομοκυστεΐναιμία-τοξική δράση προϊόντων οξειδωτικής της ομοκυστεΐνης.

- Σύνδεση με LDL→αφρώδη λιποκύτταρα
- Διαταραχή αντιπηκτικής δράσης πρωτεογλυκανών
- Δράση H_2O_2 →θρομβογόνο ενδοθήλιο
- Διαταραχή μεταβολισμού αραχιδονικού οξέος: προστακυκλίνη↓, θρομβοξάνη↑
- Αύξηση συγκολλητικότητας αιμοπεταλίων
- Διαταραχή παραγόντων πήξης: V, VII, VIII, XII, Von Willebrand, ιστικού παράγοντα
- Διαταραχή πρωτεΐνης C και θρομβομοδουλίνης
- Διαταραχή ινωδολυτικού μηχανισμού (tPA)
- Μιτογόνος δράση→διείσδυση λείων μυϊκών ινών
- Διαταραχή έκλυσης-δράσης NO (EDRF)

τες.⁸⁹ Συγχρόνως, το κατά την οξείδωση της ομοκυστεΐνης εκλυόμενο υπεροξειδίο του υδρογόνου δρα τοξικά στο αγγειακό ενδοθήλιο και η ενδοθηλιακή αυτή βλάβη το καθιστά θρομβογόνο, με την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης^{90,91} και των αιμοπεταλίων. Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά τα αιμοπετάλια και το ενδοθήλιο, διαταράσσεται ο μεταβολικός κύκλος του αραχιδονικού οξέος υπέρ της παραγωγής θρομβοξάνης (ουσίας αγγειοσυσπαστικής και συγκολλητικής των αιμοπεταλίων) και κατά της παραγωγής προστακυκλίνης⁵⁵ (προσταγλανδίνης που αναστέλλει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και έχει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες). Πα-

ράγοντες πήξης που διαταράσσονται είναι ο von Willebrand, ο VII, ο οποίος συνδέεται με την Lp(a), ο VIII, ο XII και ο ιστικός παράγοντας (TF), καθώς και ο V, οι οποίοι ενεργοποιούνται, με παράλληλη αναστολή της δραστηριότητας της πρωτεΐνης C, της έκφρασης στην επιφάνεια του ενδοθηλίου της θρομβομοδουλίνης⁹²⁻⁹⁸ και του ινωδολυτικού ρόλου του tPA. Παράλληλα, διεγείρονται οι λείες μυϊκές ίνες του αγγειακού τοιχώματος και, λόγω της μιτογόνου δράσης της ομοκυστεΐνης, εισδύουν στον έσω χιτώνα, προκαλώντας βαθμιαία σκλήρυνση του στο έδαφος της ήδη αναπτυσσόμενης αθηρωματικής πλάκας με σύγχρονη παράλυση του μηχανισμού έκλυσης και δράσης του χαλαρωτικού παράγοντα του ενδοθηλίου (Endothelium Derived Relaxing Factor, υποξειδίο του αζώτου, EDRF, NO).^{99,100}

7. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΑΙΜΙΑΣ

Η συσχέτιση υψηλών επιπέδων ομοκυστεΐνης και καρδιαγγειακής νόσου, με πρώτη φάση την πρώιμη αθηρωμάτωση, καθιστά αναγκαία την καθιέρωση ενός θεραπευτικού-προληπτικού σχήματος αντιμετώπισης των υπερομοκυστεΐναιμικών ατόμων, ανεξάρτητα από την αιτιολογία της διαταραχής.

Έτσι, αν και δεν είναι σαφές το κατά πόσο η αγωγή που αποσκοπεί στη μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης συντελεί στη βελτίωση των καρδιαγγειακών εκδηλώσε-

ων, πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με την υιοθέτηση ποικίλων θεραπευτικών σχημάτων.

7.1. Μελέτες που υποστηρίζουν την ωφέλεια της θεραπευτικής αντιμετώπισης της υπερομοκυστεϊναιμίας

Η γνώση ότι στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης εμπλέκονται τουλάχιστον τρεις βιταμίνες δυνάμενες να χορηγηθούν *per os* και ότι η ομοκυστεΐνη είναι παράγωγο της μεθειονίνης, οδήγησε στην αρχική απόπειρα καθιέρωσης δίαιτας πτωχής σε μεθειονίνη, κάτι πολύ δύσκολο να επιτευχθεί, γι' αυτό και η ιδέα αυτή δεν υλοποιήθηκε. Όμως, δίαιτα πλούσια σε φυλλικό οξύ είναι εφικτή και περιλαμβάνει πράσινα λαχανικά, μπρόκολο, σπανάκι, φασόλια κ.ά.^{101,102} Αλλά ούτε αυτό είναι αρκετό, ιδίως σε υπερομοκυστεϊναιμικά άτομα με χαμηλά επίπεδα βιταμινών, και μάλιστα αν ληφθεί υπόψη ότι το 40% του πληθυσμού των ΗΠΑ, ιδίως τα ηλικιωμένα άτομα,¹⁰³ δεν προσλαμβάνει επαρκώς τις αναφερθείσες τροφές.

Στην αντιμετώπιση των γενετικών διαταραχών, η δοκιμασία φόρτισης με μεθειονίνη συμβάλλει στη διάκριση των ενζυμικών διαταραχών. Η αντιμετώπιση διαταραχής της MTHFR είναι δυσχερέστερη εκείνης της CBS. Στην κλασική υπερομοκυστεϊναιμία-ομοκυστεϊνουρία (ομόζυγη ανεπάρκεια CBS) έχουν δοκιμαστεί υψηλές δόσεις βιταμίνης B₆ και, επί μη ανταποκρίσεως, ενισχύονται με την προσθήκη φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂.

7.2. Θεραπευτικά σχήματα και κατευθυντήριες γραμμές από επίσημους φορείς

Στην ήπια-μέτρια υπερομοκυστεϊναιμία, τα επίπεδα της ουσίας συνήθως ελαττώνονται με τη χορήγηση μέτριων δόσεων βιταμίνης B₆ (250 mg/ημέρα) και βιταμίνης B₁₂ (350 μg/ημέρα),¹⁰⁴ ενώ οι οδηγίες της Food and Drug Administration των ΗΠΑ για τη χορήγηση φυλλικού οξέος ήταν, το 1989, 400 μg/ημέρα για περιπτώσεις ένδειξής του, αν και ακόμη και 200 μg/ημέρα θεωρούνταν επαρκή για την αποτροπή νευρολογικών εκδηλώσεων. Το 1992, η δοσολογία αναπροσαρμόστηκε και πάλι στα 400 μg/ημέρα για τις έγκυες γυναίκες. Πάντως, δεν έχει ακόμη επακριβώς καθοριστεί η ελάχιστη αναγκαία δόση φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₆. Μερικοί υποστηρίζουν πως για την ταχεία μείωση της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα απαιτούνται 5 mg/ημέρα φυλλικού οξέος.¹⁰⁵ Έχει δοκιμαστεί η χορήγηση φυλλικού οξέος μόνου ή βιταμίνης B₆ μαζί με βιταμίνη B₁₂ ή συνδυασμού και των τριών βιταμινών.¹⁰⁶ Η ομοκυστεΐνη ελαττώνεται στα φυσιολογικά επίπεδα σε 2–8 εβδομάδες, συνήθως σε 4–6 εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής. Είναι πάντως σαφές ότι σε ασθενείς με υπερομοκυστεϊναιμία και φυσιολογικά επίπεδα βιταμινών αρκεί η χορήγηση μόνο

φυλλικού οξέος για να ελαττωθεί η ομοκυστεΐνη κατά 40–50% σε 6 εβδομάδες. Μάλιστα, αξιοσημείωτο είναι ότι, από κλινικές πειραματικές μελέτες, φαίνεται σαφής βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και μόνο από τη χορήγηση φυλλικού οξέος.¹⁰⁷

Ένα από τα προτεινόμενα σχήματα συνίσταται στην αρχική χορήγηση 5 mg φυλλικού/ημέρα και ελάττωση της δόσης σταδιακά στα 2, 1, 0,5 mg/ημέρα, αν και 1–2 mg/ημέρα θεωρείται πιο λογική δόση, ιδίως εφόσον πρόκειται για θεραπεία εύκολη και χαμηλού κόστους.¹⁰⁸ Εννοείται πως στους νεφροπαθείς απαιτούνται υψηλότερες δόσεις φυλλικού οξέος.¹⁰⁹

Από πολλούς ερευνητές, δικαίως, πιστεύεται ότι η χορήγηση των αναφερθεισών βιταμινών σε άτομα υπερομοκυστεϊναιμικά θα πρέπει να μην είναι αποτέλεσμα μιας χαλαρής και συζητήσιμης απόφασης επιμέρους επιστημόνων, αλλά να υπαγορεύεται από σαφείς οδηγίες σε εθνικό ή και διεθνές επίπεδο.¹¹⁰ Στις ΗΠΑ, ήδη εφαρμόζεται η ενίσχυση των δημητριακών του πρωινού γεύματος με συμπλήρωμα βιταμινών, συνήθως 140 μg φυλλικού οξέος/100 g δημητριακών,⁷⁰ ποσότητα που εντούτοις θεωρήθηκε ανεπαρκής και προτάθηκε τετρα- και πενταπλασιασμός της.^{111,112}

Σε μια μελέτη αξιολόγησης του εμπλουτισμού της τροφής με βιταμίνες σε πληθυσμό περίπου 2.800 ανδρών ηλικίας 20–73 ετών, χορηγήθηκαν, κατά επιμέρους ομάδες και για χρονικό διάστημα 6 εβδομάδων, φυλλικό οξύ ή βιταμίνη B₁₂ (με διαβάθμιση δόσεων) ή βιταμίνη B₆ ή συνδυασμός βιταμινών ή εικονικό φάρμακο. Η ομοκυστεΐνη πλάσματος σαφώς μειώθηκε με τη χορήγηση των βιταμινών και δεν υπήρξε στατιστική διαφορά ανάμεσα στη μονοθεραπεία και τη χορήγηση συνδυασμού βιταμινών,¹⁰⁸ ενώ μετα-ανάλυση 12 παρεμφερών πειραματικών μελετών σε 1.100 άτομα έδειξε παρόμοια αποτελέσματα.¹¹³

Τέλος, μια λογική προσέγγιση του προβλήματος, σύμφωνα και με τις οδηγίες της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για την Πρόληψη Καρδιαγγειακών Νόσων στην Ευρώπη, έχει ως εξής:

- Προσδιορισμός της ομοιοκυστεΐνης σε άτομα με ιστορικό αθηρωμάτωσης ή και θρομβοεμβολικής νόσου
- Αύξηση της διαπνικτικής πρόσληψης του φυλλικού οξέος από τα άτομα με επίπεδα ομοκυστεΐνης πλάσματος >12 μmol/L
- Σε άτομα με ομοκυστεΐνη πλάσματος >30 μmol/L, χορήγηση 400–800 μg φυλλικού οξέος, 2–4 mg βιταμίνης B₆ και 400 μg βιταμίνης B₁₂ ημερησίως.

Υπολογίζεται ότι σε μια τέτοια αντιμετώπιση, 50.000 θάνατοι κατ' έτος θα μπορούσαν να αποφευχθούν.⁷¹

Συμπερασματικά, η υπερομοκυστεϊναιμία, ιδίως στην ήπια-μέτρια κλινικοεργαστηριακή εκδήλωσή της και εφόσον υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις σχέσης της με την καρδιαγγειακή νόσο, χρήζει κλινικής αντιμετώπι-

σης, είτε με διατροφική ενίσχυση, είτε με φαρμακευτική χορήγηση των βιταμινών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της ουσίας, με κεντρική βιταμίνη το φυλλικό οξύ.

ABSTRACT

Homocysteine as a risk factor for thrombosis

V. CHRISTOPOULOU-COKKINOY

Laboratory of Hematology, "Evangelismos" Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2001, 18(5):526-536

Hyperhomocysteinemia has been recognized during the last decades as an independent risk factor for cardiovascular disease and thromboembolic episodes. Homocysteine is an amino acid derived from methionine in food, and its metabolism follows two main routes: the remethylation pathway, with the action of the enzymes methionine-synthase (MS) and N_5,N_{10} -methylene tetrahydrofolic reductase (MTHFR) and the contribution of folic acid and vitamin B_{12} , and the transsulfuration pathway with cystathionine- β -synthase (CBS) as the main enzyme with the contribution of vitamin B_6 . The most reliable methods for the determination of homocysteine are chromatographic (HPLC) and immunoenzymatic (ELISA). Normal levels are 5–15 $\mu\text{mol/L}$ and hyperhomocysteinemia is graded as mild (15–30 $\mu\text{mol/L}$), moderate (30–100 $\mu\text{mol/L}$) and severe (above 100 $\mu\text{mol/L}$). The methionine loading test contributes to the diagnosis of borderline disturbances even though its usefulness is questioned by some. The causes of hyperhomocysteinemia are dietary, genetic or other. Defects of CBS or MTHFR are the cause of severe or moderate disease in their homozygous and heterozygous forms respectively, whereas the presence of the thermolabile variant of MTHFR is usually associated with the moderate form. An increase in homocysteine, regardless of the underlying cause, has been associated with cardiovascular disease and thromboembolic episodes, the association being supported by several clinical studies, retrospective, prospective and other. The pathogenesis of the cardiovascular disease lies in endothelial dysfunction and its prothrombotic role, due to the toxic effects of homocysteine and the products of its oxidation. The management of hyperhomocysteinemia, depending on the severity of the disorder, is by increased intake of food rich in vitamins, especially folic acid, enrichment of food (e.g. breakfast cereals) with folic acid, or treatment with specific vitamins, i.e. folic acid, vitamin B_{12} , vitamin B_6 , either singly or in combination.

Key words: Homocysteine, Hyperhomocysteinemia, Thrombosis

Βιβλιογραφία

- MEDINA MA, AMORE-SANCHEZ MI. Homocysteine: an emergent cardiovascular risk factor. *Eur J Clin Invest* 2000, 30:754–762
- FRISHMAN WH. Biological markers as predictors of cardiovascular disease. *Am J Med* 1998, 104:S18–S27
- MCCULLY KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969, 56:111–128
- KANGSS, WONG PW, MALINOW MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992, 12:279–298
- STAMPFER MJ, MALINOW MR, WILLETT WC. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992, 268:877–881
- UELAND PM, REFSUM H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease and drug therapy. *J Lab Clin Med* 1989, 114:473–501
- MCCULLY KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996, 2:386–389
- WELCH GN, LOSCALZO J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998, 338:1042–1050
- HOUSE D, BROSNAN ME, BROSNAN JT. Characterization of homocysteine metabolism in the rat kidney. *Biochem J* 1997, 328: 287–292
- CATTANEO M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost* 1999, 81:165–176
- UELAND PM, REFSUM H, STABLER SP. Total homocysteine in plasma or serum: Methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993, 39:1764–1769

12. FINKELSTEIN JD, MASTIN JJ, HARRIS BJ. Methionine metabolism in mammals: the methionine-sparing effect of cystine. *J Biol Chem* 1988, 263:11750–11754
13. CHRISTENSEN B, UELAND PM. Methionine synthase inactivation by nitrous oxide during methionine loading of normal human fibroblasts. Homocysteine remethylation as determinant of enzyme inactivation and homocysteine export. *J Pharmacol Exp Ther* 1993, 267:1298–1303
14. ALLEN RH, STABLER SP, SAVAGE DG. Diagnosis of cobalamin deficiency. 1. Usefulness of serum methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990, 34:90–98
15. UELAND PM. Tumor cells differentiation. Biology and pharmacology. *Human Press* 1987:269–278
16. UELAND PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem* 1995, 41:340–342
17. REFSUM H, HELLAND S, UELAND PM. Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem* 1985, 31:624–628
18. STABLER SP, MARCELL PD, PODELL ER, ALLEN RH. Quantitation of total homocysteine, total cysteine and methionine in normal serum and urine using capillary gas chromatography mass spectrometry. *Anal Biochem* 1987, 162:185–196
19. FERMO I, ARCELLONI C, DEVECCHI E. High performance liquid chromatographic method with fluoresce detection for the determination of total homocysteine in plasma. *J Chromatogr* 1992, 593:171–176
20. DEMASTER EG, SHIROTA FN, REDFERN B. Analysis of hepatic reduced glutathione, cysteine and homocysteine by cation-exchange high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr* 1984, 308:83–91
21. PASTORE A, MASSOUD R, MOTTI C. Fully automated assay for total homocysteine, cysteine, cysteinylglycine, glutathione, cysteamine and 2-mercaptopyrionylglycine in plasma and urine. *Clin Chem* 1998, 94:825–832
22. SCHIPCHANDLER MT, MOORE EG. Rapid, fully automated measurement of plasma homocysteine with the Abbott IMx analyzer. *Clin Chem* 1995, 41:991–994
23. FRANTZEN F, FAUREN AL, ALFHEIM I, NORDHEI AK. Enzyme conversion immunoassay for determine total homocysteine in plasma or serum. *Clin Chem* 1998, 44:311–316
24. PFEIFFER CM, TWITE D, SHIH J. Method comparison for total plasma homocysteine between the Abbott IMx analyzer and an HPLC assay with internal standardization. *Clin Chem* 1999, 45: 152–153
25. PIETZSCH J, PIXA A. Determination of total homocysteine. *Clin Chem* 1998, 44:1781–1782
26. SVARDAL A, REFSUM H, UELAND PM. Determination of *in vivo* protein binding of homocysteine and its relation to free homocysteine in the liver and other tissues of the rat. *J Biol Chem* 1986, 261:3156–3163
27. CATANNEO M, TSAI MY, BUCCIARELLI P. A common mutation in the methylene-tetrahydrofolate reductase gene (C 677 T) increases the risk for deep-vein thrombosis in patients with mutant factor V (factor V:Q506). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17:1662–1666
28. SARDHARWALLA IB, FOWLER B, ROBINSON AJ. Detection of heterozygotes for homocysteinuria. *Arch Dis Child* 1974, 49: 553–559
29. BERGER PB. Homocysteine and coronary artery disease. *ACC Educational Highlights* 1998, 13:1–5
30. MUDD SH, SKOVBY F, LEVY HL. The natural history of homocysteinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985, 37:1–31
31. MALINOW MR, SEXTON G, AVERBUCH M. Homocysteine in daily practice: levels in coronary heart disease. *Coronary Artery Dis* 1990, 2:4–12
32. ROZEN R. Molecular genetics of methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1996, 19:589–594
33. MUDD SH, LEVY HL, SKOVBY F. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, McGraw Hill, 1995:1279–1327
34. ROSENBLATT DS, COOPER BA. Inherited disorders of vitamin B₁₂ utilisation. *Bioassays* 1990, 12:331–334
35. LECLERC D, CAMPEAU E, GOYETTE P. Human methionine synthase: cDNA cloning and identification of mutations in patients of the cbl G complementation group of folate/cobalamin disorders. *Hum Mol Genet* 1996, 5:1867–1874
36. REES MV, ROGERS GM. Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thromb Res* 1993, 71:337–359
37. KANG SS, WONG PWK, SUSMANO A. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1991, 48:536–545
38. MALINOW MR, DUCIMETIERE P, LUC G. Plasma homocysteine levels and graded risk for myocardial infarction: findings in two populations at contrasting risk for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996, 126:27–34
39. GALLAGHER PM, MELEADY R, SHIELDS D. Homocysteine and risk of coronary heart disease: evidence for a common gene mutations. *Circulation* 1996, 94:2154–2158
40. ANDERSON J, KING GJ, THOMSON MJ. A mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is not associated with increased risk for coronary artery disease or myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30:1206–1211
41. BRUGADA R, MARIAN AJ. A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene is not a major risk of coronary artery disease or myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1997, 128:107–112
42. GANSTADNES M, RÜDIGER N, RASMUSSEN K. Intermediate and severe hyperhomocysteinemia with thrombosis: a study of genetic determinants. *Thromb Haemost* 2000, 83:554–558
43. FROSST P, BLOM HJ, MILOS R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995, 10:111–113
44. MA J, STAMPFER MH, HENNEKENS CH. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1996, 94: 2410–2416
45. KLUIJTMANS LAJ, VAN DEN HENVEL LP, BOERS GHJ. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia. A common mutation in the MTHFR gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996, 58:35–41
46. IZUMI M, IWAI N, OHMACHI N. Molecular variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase is a risk factor of ischemic heart disease in the Japanese population. *Atherosclerosis* 1996, 121: 293–294
47. ROZEN R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: Deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Thromb Haemost* 1997, 78:523–526
48. CHAUVEAU P, CHADEFaux B, CONDE M. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 1993, 41(Suppl):S72–S77

49. FERNANDEZ-MIRANDO C, GOMEZ P, DIAZ-RUBIO P. Plasma homocysteine levels in renal transplanted patients on cyclosporine or tacrolimus therapy: effect of treatment with folic acid. *Clin Transplant* 2000, 14:110–114
50. CATARGI B, PARROT-ROULAUD F, COCHET C. Homocysteine, hypothyroidism, and effect of thyroid hormone replacement. *Thyroid* 1999, 9:1163–1166
51. MAYER EL, JACOBSEN DW, ROBINSON K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996, 25:517–527
52. REFSUM H, WESENBURG F, UELAND PM. Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukemia: changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate. *Cancer Res* 1991, 51:828–835
53. CATTANEO M, VECCHI M, ZIGHETTI M. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with inflammatory bowel disease: a pathogenic link with thromboembolic complications. *Thromb Haemost* 1998, 80:542–545
54. SAVAGE DG, LINDENBAUM J, STABLER SP. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinants for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994, 96:239–246
55. UELAND PM, REFSUM H, BRATTSTROM L. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francic RB Jr (ed) *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Hemostasis and Endothelial Function*. New York, Marcel Dekker, 1992:183–236
56. UBBINK JB, VON DEN MERWE A, DELPORT A. The effect of subnormal vitamin B₆ status on homocysteine metabolism. *J Clin Invest* 1996, 97:177–184
57. NYGARD O, VOLLSET SE, REFSUM H. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995, 274:1526–1533
58. GRUBBEN MJ, BOERS GH, BLOM HJ. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2000, 71:480–484
59. NYGARD O, REFSUM H, UELAND PM. Coffee consumption and plasma total homocysteine: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1997, 65:136–143
60. CRAVO ML, CAMILO ME. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: relation to folic acid and vitamins B₆ and B₁₂ status. *Nutrition* 2000, 16:296–302
61. CRAVO ML, GLORIA LM, SELHUB S. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B₁₂ and vitamin B₆ status. *Am J Clin Nutr* 1996, 63:220–224
62. ANDERSSON A, BRATTSTROM L, ISRAELSON B. Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender and menopausal status. *Eur J Clin Invest* 1992, 22:79–87
63. LUSIER-CACAN S, XHIGNESSE M, PIOLOT A. Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. *Am J Clin Nutr* 1996, 64:587–593
64. SELHUB J, JAQUES PF, WILSON PWF. Vitamin status and intake as primary determinant of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993, 270:2693–2698
65. HAK AE, POLDERMAN KH, WESTENDORP IC. Increased plasma homocysteine after menopause. *Atherosclerosis* 2000, 149: 163–168
66. VAN BAAL WM, KOOISTRA T, STEHONWER CD. Cardiovascular disease risk and hormone replacement therapy (HRT): a review based on randomised, controlled studies in postmenopausal women. *Curr Med Chem* 2000, 7:499–517
67. BERGER PB, HERRMANN RR, DUMESIC DA. The effects of estrogen replacement therapy on total plasma homocysteine in healthy postmenopausal women. *Mayo Clin Proc* 2000, 75:18–23
68. REFSUM, UELAND PM, NUGARD O. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998, 49:31–62
69. PARTHASARATHY S. Oxidation of low density lipoproteins by thiol compounds leads to its recognition by the acetyl LDL receptor. *Biochem Biophys Acta* 1987, 917:337–340
70. WILCKEN DEL, WILCKEN B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976, 57:1079–1082
71. BOUSHEY CJ, BERESFORD SAA, OMENN GS. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995, 274:1049–1057
72. GRAHAM IM, DALY LE, REFSUM HM. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997, 277:1775–1781
73. MORITA H, KURIHARA H, KUWAKI T. Homocysteine as a risk factor for restenosis after coronary angioplasty. *Thromb Haemost* 2000, 84:27–31
74. ARNESEN E, REFSUM H, BONAN KH. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995, 24:704–709
75. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗ Ε, ΒΑΒΟΥΡΑΝΑΚΗΣ Ε, ΜΠΟΣΙΝΑΚΟΥ Ε ΚΑΙ ΣΥΝ. Μέτρηση των επιπέδων ομοκυστεϊνής αίματος, ενός νέου παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, με την τεχνολογία του πολωμένου φθορισμού (FPIA). *Ελλ Καρδιολ Επιθ* 1999, 40:433–442
76. ΤΟΥΜΑΡΑ Α, ΚΟΛΟΒΟΥ Γ, ΑΛΕΞΑΝΔΡΑΤΟΥ Ε. Elevated plasma homocysteine levels in patients with coronary artery disease (abstr HT9). XVth Meeting of the International Society of Haematology, Durban, 1999
77. DEN HEIJER M, KOSTER T, BLOM HJ. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996, 334:759–762
78. SIMIONI P, PRANDONI P, BURLINA A. Hyperhomocysteinemia and deep-vein thrombosis. A case control study. *Thromb Haemost* 1996, 76:883–886
79. UELAND PM, REFSUM H, BERESFORD SA. The controversy over homocysteine and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2000, 72: 324–332
80. ALFTHAN G, PEKKAMEN J, JANHIAINEN M. Relation of serum homocysteine and lipoprotein (a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994, 106:9–19
81. CHASAN-TABA I, SELHUB J, ROSENBERG IH. A prospective study of folate and vitamin B₆ and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Coll Nutr* 1996, 15:136–143
82. BRATTSTROM L, WILCKEN DE. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr* 2000, 72:315–323
83. CHRISTEN WG, AGANI UA, GLYNN RJ. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern Med* 2000, 160:422–434
84. EVANS RW ET AL FOR THE MRFIT RESEARCH GROUP. Homocysteine and risk of cardiovascular disease in the multiple risk factor intervention trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17:1947–1953
85. FOLSON AR, NIETO FJ, MCGOVERN PG. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine

- related genetic polymorphisms, and B vitamins. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1998, 98: 204–210
86. MELEADY R, GRAHAM I. Plasma homocysteine as a cardiovascular risk factor: causal, consequential, or of no consequence? *Nutr Rev* 1999, 57:299–305
 87. BOERS GHJ. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease. A review of evidence and relevance. *Thromb Haemost* 1997, 78:520–522
 88. KANNEL WB. The Framingham Study: Its 50-year legacy and future promise. *J Atheroscler Thromb* 2000, 6:60–66
 89. D'ANGELO A, SELHUB J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997, 90:1–11
 90. NISHINAGA M, OZAWA T, SHIMADA K. Homocysteine, a thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells. *J Clin Invest* 1993, 92:1381–1386
 91. HARKER LA, SLICHTER SJ, SCOTT CR. Homocysteine. *N Engl J Med* 1974, 291:537–543
 92. LENTZ SR, SADLER JE. Inhibition of thrombomodulin surface-expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 1991, 88:1906–1914
 93. FREYBURGER G, LABROUCHE S, SASSOUST G. Mild hyperhomocysteinemia and hemostatic factors in patients with arterial vascular diseases. *Thromb Haemost* 1997, 77:466–471
 94. RATNOFF OD. Activation of Hageman factor by L-homocysteine. *Science* 1968, 162:1007–1009
 95. RODGERS GM, KANE WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 1986, 77:1909–1916
 96. RODGERS GM, CONN MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990, 75:895–901
 97. FRYER RH, WILSON BD, GUBLER DB. Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1993, 13: 1327–1333
 98. HAJJAR KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest* 1993, 91:2873–2879
 99. UPCHURCH GR Jr, WELCH GN, FABIAN AS. Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 1997, 272:17012–17017
 100. STAMLER JS, OSBORNE JA, JARAKI O. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993, 91: 308–318
 101. BROEKMANS WM, KLAPPING-KETELAARS LA, SCHURMAN CR. Fruits and vegetables increase plasma carotenoids and vitamins and decrease homocystein in humans. *J Nutr* 2000, 130:1578–1783
 102. APPEL LJ, MILLER ER III, JEE SH. Effect of dietary patterns on serum homocysteine. Results of a randomized, controlled feeding study. *Circulation* 2000, 102:852–857
 103. FRANKEN DG, BOERS GHS, BLOM HJ. Treatment of mild hyperhomocysteinemia in vascular patients. *Arterioscler Thromb* 1994, 14:465–470
 104. MILLER JW, NADEAU MR, SMITH D. Vitamin B₆ deficiency vs folate deficiency: comparison of responses to methionine loading in rats. *Am J Clin Nutr* 1994, 59:1033–1039
 105. BRATTSTROM LE, ISRAELSON B, JEPSSON JO. Folic acid—an innocuous means to reduce plasma homocysteine. *Scand J Clin Lab Invest* 1988, 48:215–221
 106. SALTZMAN E, MASON JB, JACQUES PF. B vitamin supplementation lowers homocysteine levels in heart disease. *Clin Res* 1994, 42: 172A (Abstract)
 107. TITLE LM, CUMMINGS PM, GIDDENS K. Effect of folic acid and antioxidant vitamins on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36:758–765
 108. UBBINK JB, VERMAAK WJH, VAN DER MERWE A. Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J Nutr* 1994, 124:1927–1933
 109. BOSTON AG, SHEMM D, LAPANE D. High dose B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney Int* 1996, 49:147–152
 110. STAMPFER MJ, RIMM EB. Folate and cardiovascular disease. Why we need a trial now. *JAMA* 1996, 275:1929–1930
 111. MALINOW MR, DUELL PB, HESS DL. Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998, 338: 1009–1015
 112. RIDDELL LJ, CHISHOLM A, WILLIAMS S. Dietary strategies for lowering homocysteine concentrations. *Am J Clin Nutr* 2000, 71: 1448–1454
 113. HOMOCYSTEINE LOWERING TRIALIST'S COLLABORATION. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 1998, 16:894–898
- Corresponding author:*
V. Christopoulou-Cokkinou, 5 Dorylaiou street, GR-115 21 Athens, Greece