

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΚΑΛΟΓΗΡΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ - ΚΟΥΖΕΛΗ ΧΡΥΣΟΥΛΑ

ΘΕΜΑ: ΟΜΟΚΥΣΤΕΙΝΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ
ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΜΕ ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ, ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β6 ΚΑΙ Β12
ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ κ. ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΖΑΜΠΕΛΑΣ

ΜΑΙΟΣ 2002

ΠΤΥ
ΚΑΛ

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

Πρόγραμμα
Εξομείωσης
Τμήμα
Διαίτολογίας

ΟΜΟΚΥΣΤΕΙΝΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΜΕ ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ, ΒΙΤΑΜΙΝΗ B6, ΚΑΙ B12 ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Η στεφανιαία νόσος, και γενικότερα τα καρδιαγγειακά προβλήματα είναι η πρώτη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στο Δυτικό προηγμένο κόσμο, σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας. Τα τελευταία χρόνια γίνονται μεγάλες προσπάθειες για τη μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας από τη στεφανιαία νόσο, μέσω κυρίως της πρόληψης. Ενώ, λοιπόν στο θεραπευτικό τομέα δεν γίνονται εντυπωσιακές ανακαλύψεις και θεαματικά βήματα, ουσιαστική πρόοδο έχει αναπτυχθεί στην αναγνώριση προδιαθεσικών και διατητικών παραγόντων που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο. Ο σκοπός είναι η πρόληψη της στεφανιαίας νόσου μέσω της πρόληψης και της ανακάλυψης διατητικών μέτρων που θα βελτιώσουν τη δημόσια υγεία. Στα πλαίσια αυτά κινείται και η εκτεταμένη μελέτη του ρόλου της ομοκυστεΐνης ως της «νέας χοληστερόλης»¹¹ καθώς και της διατητικής πρόσληψης βιταμίνης B6, B12 και φυλλικού οξέος για τη μείωση των επιπέδων της, και τελικά μείωση του κινδύνου για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ.

Είναι γνωστό ότι, η στεφανιαία νόσος επιβαρύνεται ή και προκαλείται από διάφορους παράγοντες κινδύνου. Η πρόληψη της στεφανιαίας νόσου βασίζεται στον έλεγχο αρκετών παραγόντων που σχετίζονται με τη νόσο ή την κλινική πάθηση και που πιθανώς παίζουν ένα παθογενετικό ρόλο.

Το κάπνισμα είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο¹. Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου αυξάνεται ανάλογα με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονται ημερησίως. Η σημαντική μείωση του κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου επέρχεται μετά από 3-4 χρόνια από τη διακοπή του καπνίσματος.

Άλλος ένας παράγοντας κινδύνου είναι η υπερλιπιδαιμία¹. Είναι σημαντική, δυνατή, ανεξάρτητη των άλλων παραγόντων, και βαθμιαία η σχέση μεταξύ των επιπέδων της χοληστερόλης και του κινδύνου ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου. Εκτεταμένες μελέτες έχουν δείξει και την αποτελεσματικότητα που έχουν οι στατίνες στη μείωση των περιστατικών της στεφανιαίας νόσου καθώς και στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη.

Η υπέρταση αποτελεί ένα σημαντικό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο. Αυτό έχει επιβεβαιωθεί και από τη μείωση της νοσηρότητας από τη νόσο μετά από τη λήψη των αντιυπερτασικών.

Επίσης με τη στεφανιαία νόσο σχετίζεται η παχυσαρκία και το αποκαλούμενο «Μεταβολικό σύνδρομο Χ», σε άτομα με κεντρικό πάχος¹. Επιπλέον τα άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου.

Μία πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι κάποιοι παράγοντες που ευνοούν τη θρόμβωση και σχετίζονται με την πήξη του αίματος μπορεί να αποτελούν παράγοντες κινδύνου (ινωδογόνο, παράγοντας von Willebrand). Πρόσφατα η προσοχή εστιάστηκε στον συσχετισμό μεταξύ της στεφανιαίας νόσου και των γενετικών παραγόντων όπως είναι το γονίδιο ACE πολυμορφισμού, ή το γονίδιο του πολυμορφισμού μισού III-A του ινωδογόνου του αιμοπεταλίου του λήπτη IIb-IIIa.

Τέλος αρκετοί μεταβολικοί παράγοντες έχουν δείξει ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.

Ένας απο τους τελευταίους είναι η υπερομοκυστειναιμία που σχετίζεται με τη στεφανιαία νόσο, την αγγειοεγκεφαλική νόσο και τη περιφερική νόσο. Χαρακτηριστικά αναφέρεται η μελέτη του Graham και συν ^{2,3} . που εντόπισε υπερομοκυστειναιμία στο 42 % των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο και στο 30% των ασθενών με στεφανιαία και αγγειακή νόσο.

Απο μια μεγάλη μελέτη στις ΗΠΑ ανεδείχθη ότι η συγκέντρωση της συνολικής ομοκυστεΐνης στο πλάσμα ήταν σημαντικά υψηλότερη στους άνδρες που εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου, και επίσης ότι στο 70% των περιστατικών η νόσος μπορούσε να αποδοθεί σε ανεβασμένες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης στο πλάσμα. Μία αύξηση της ολικής ομοκυστεΐνης στο πλάσμα της τάξης των 5μmol/l εκτιμάται ότι αυξάνει το σχετικό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο κατα 60% στους άνδρες και κατα 80% στις γυναίκες ⁴ .

ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΙΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ.

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα αμινοξύ που περιέχει θείο και παράγεται μέσω της απομεθυλίωσης της μεθειονίνης. Η αυξημένη συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης στον ορό του αίματος αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Αυτή η μελέτη έχει ξεκινήσει απο μία ιστορική παρατήρηση του McCully ⁵ . Η ομοκυστινουρία είναι μια μεταβολική νόσος που ανακαλύφθηκε πριν απο περίπου 40 χρόνια. Το 1968 ένα αγοράκι 2 μηνών που έπασχε απο μία σπάνια μορφή ομοκυστινουρίας οφειλόμενης σε έλλειψη της μεθυλικής μεταφοράσης μεθυλιοτετραυδροφολικής ομοκυστεΐνης , ένα ανεξάρτητο της κοβαλαμίνης ένζυμο, ανακαλύφθηκε ότι έπασχε απο αρτηριοσκλήρυνση ταχείας εξέλιξης. Η ομοκυστινουρία είναι μία συγγενής διαταραχή που κληρονομείται με τον αυτόσωμο υπολειπόμενο τύπο και χαρακτηρίζεται απο ανωμαλίες των μακρών

οστών , των οφθαλμικών φακών, διανοητική καθυστέρηση και βαριάς μορφή αγγειακή νόσο ,σχηματισμό αθηρωματικών πλακών μέχρι και θρομβοεμβολής. Η υποκείμενη ενζυμική ανωμαλία ανάγεται στην έλλειψη της β-κυσταθειονίνης , που έχει σαν αποτέλεσμα την πρόκληση βλάβης στη διαθειική ομοκυστεΐνη. Συνέπεια αυτού είναι η άνοδος των συγκεντρώσεων της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα σε επίπεδα 20πλάσια απο το φυσιολογικό επίπεδο των 5-15μmol/l. Περίπου 10 χρόνια μετά την ανακάλυψη της ομοκυστινουρίας έγινε η ιστορική υπόθεση απο τον McGully οτι το υψηλό κλάσμα ομοκυστεΐνης μπορεί να σχετίζεται αιτιολογικά με τις αγγειακές επιπλοκές της νόσου. Το 1976 οι Wilcken και Wilcken μελέτησαν ασθενείς που ενώ δεν είχαν ομοκυστινουρία έπασχαν απο στεφανιαία νόσο ⁶ . Σε αυτούς τους ασθενείς βρέθηκε οτι υπήρχε υψηλότερη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης στο πλάσμα, (υπερομοκυστιναιμία) απο ότι σε άτομα χωρίς στεφανιαία νόσο. Συμπεράναν οτι άτομα με γενετική ευαισθησία, φορείς γενετικής μετάλλαξης για την έλλειψη της β-κυσταθειονίνης, μπορεί να κινδυνεύουν περισσότερο για την ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου, απο τους υπόλοιπους ασθενείς. Έχει βρεθεί οτι αύξηση της τάξης των 5-8 mg/l συνοδεύεται και απο παράλληλη αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου κατα 70% σε σχέση με τον υγιή ενήλικο πληθυσμό ⁴ .

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΙΝΑΙΜΙΑΣ

Με βάση την αρχική παρατήρηση της αυξημένης συχνότητας της στεφανιαίας νόσου σε άτομα που έπασχαν απο κυστινουρία και ομοκυστιναιμία, οι αρχικές μελέτες επικεντρώθηκαν στην ανακάλυψη της γενετικής ανωμαλίας που υπέλαθε. Έτσι μελετήθηκαν οι ετεροζυγώτες ασθενείς που έπασχαν απο στεφανιαία νόσο και σε αυτούς

τους ασθενείς βρέθηκε αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης στο αίμα σε ποσοστό 30-40%. Σήμερα όμως θεωρείται ότι υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί που επεμβαίνουν στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης και μπορεί να δρουν ενισχυτικά στην άνοδο των τιμών της απο πλημμελή καταβολισμό ή και αντίθετα να οδηγούν σε μείωση των επιπέδων της σε υπερκαταβολισμό της.

Η ομοκυστεΐνη παράγεται απο τον καταβολισμό της μεθειονίνης που διαιτητικά προσλαμβάνεται στον οργανισμό. Η μεθυλίωση της μεθειονίνης οδηγεί στην παραγωγή της ομοκυστεΐνης. Η ομοκυστεΐνη μέσω της κυσταθειονίνης β-συνθάσης και της βιταμίνης B6 ανάγεται σε κυσταθειονίνη , μετά σε κυστεΐνη και τελικά αποβάλλεται απο τα ούρα. Έτσι δεν είναι καινοφανές ότι οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης B6 στο πλάσμα συνδέονται αρνητικά με εκείνες της ομοκυστεΐνης. Επίσης η ομοκυστεΐνη μέσω της οδού της διασουλφούρωσης και της επαναμεθυλίωσης να επιστρέψει σε μορφή μεθειονίνης και τετραυδροφυλικού. Αυτή όμως η μετατροπή απαιτεί την παρουσία της αναγωγάσης του μεθύλενοτετραυδροφυλικού(MTHFR) και της κοβαλαμίνης (βιταμίνης B12). Μία ακόμα ανωμαλία ενζύμου που οδηγεί στην ομοκυστινουρία , είναι η έλλειψη της μεθυλενοτετραυδροφυλικής αναγωγάσης. Η έλλειψη αυτού του ενζύμου βρέθηκε να είναι υπεύθυνη για την πρόκληση των αθηρωματικών πλακών , κάτι το οποίο ενισχύει το συμπέρασμα ότι η ομοκυστεΐνη είναι αθηρογεννητική. Αυτό επιβεβαιώνεται και απο πειράματα σε ζώα, που παρουσίαζαν έλλειψη της βιταμίνης B6 και του φυλλικού οξέος και είχαν σημαντική αθηρωμάτωση σε σχέση με τους μάρτυρες.

Έχουν περιγραφεί δύο σχετικά κοινοί πολυμορφισμοί ⁷ , σε γενετικό επίπεδο, παραλλαγής στο γονίδιο που αποτελεί τον κώδικα για το MTHFR. Ένας απο αυτούς είναι η μετάλλαξη στο C677T η οποία σχετίζεται με την παραγωγή της αναγωγάσης του

μεθύλενοτετραυδροφυλικού οξέος και η οποία σε ομόζυγη μορφή ευθυνόταν για τη μειωμένη αναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης και τελικά την άνοδο των τιμών της στο πλάσμα, γεγονός που την καθιστούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τις καρδιαγγειακές παθήσεις.

Όλα τα πιο πάνω φαίνονται σχηματικά στο πίνακα 1.

ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΤΗΣ ΟΜΟΚΥΣΤΕΙΝΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ.

Η ομοκυστεΐνη αυξάνεται με την ηλικία και στα δύο φύλα. Οι γυναίκες έχουν χαμηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα τους απο τους άνδρες, τα επίπεδα όμως της ομοκυστεΐνης στις γυναίκες αυξάνονται δραματικά μετά την εμμηνόπαυση. Το κάπνισμα, η υψηλή κατανάλωση της καφεΐνης καθώς και του αλκοόλ αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης. Σε επίπεδο πληθυσμού ωστόσο η πιο σημαντική αιτία της αυξημένης τιμής της ομοκυστεΐνης είναι η χαμηλή κατανάλωση τροφών που περιέχουν βιταμίνη B6, B12, και φυλλικού οξέος.

Υπάρχουν και συστηματικές παθήσεις που αυξάνουν τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στον ορό του αίματος⁸. Έτσι παρατηρείται σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της τιμής της ομοκυστεΐνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. αυτό οφείλεται στο ότι η κρεατινίνη συνδέεται στενά με την ομοκυστεΐνη στον ορό και αυτό έχει σα συνέπεια να αυξάνεται η συγκέντρωσή της στο 2πλάσιο ή και 3πλάσιο σε καταστάσεις νεφρικής ανεπάρκειας όπου η κρεατινίνη αυξάνεται. Η συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς που κάνουν αιμοκάθαρση σε σχέση με τους ασθενείς που κάνουν περιτοναϊκή διύλυση. Απο την άλλη πλευρά και σε ασθενείς που έχουν κάνει μεταμόσχευση νεφρού και κάνουν χρήση κυκλοσπορίνης ως βασικού

ανοσοκατασταλτικού, έχουν επίσης αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης στο αίμα, λόγω της νεφροτοξικής δράσης των υψηλών συγκεντρώσεων της κυκλοσπορίνης.

Επίσης η ομοκυστεΐνη παρατηρείται αυξημένη σε πολλές κακοήθειες, σε ασθενείς με ψωρίαση, σε ασθενείς που πάσχουν από υποθυρεοειδισμό ακόμα και σε φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Παραμένει ερωτηματικό αν στις τελευταίες καταστάσεις παίζει ρόλο η ανοσολογική φύση των παθήσεων.

Τέλος υπάρχουν και πολλά φάρμακα τα οποία μπορούν να προκαλούν αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης στο αίμα με διάφορους μηχανισμούς. Έτσι η χολεστυραμίνη και η χολεστυπόλη, μειώνοντας την απορρόφηση του φυλικού οξέος αυξάνουν και τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης. Η μεθοτρεξάτη αναστέλει τη ρεδουκτάση του διυδροφυλικού οξέος και η φαινυτοΐνη και η καρβαμαζεπίνη που ανταγωνίζονται το φυλικό οξύ αυξάνουν επακόλουθα τις συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης στον ορό. Τα νιτρώδη δρουν ως ανταγωνιστές της κοβαλαμίνης, και η θεοφυλλίνη και η νιασίνη μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση της B6 μέσω μείωσης της πυριδοξαλικής κίνησης. Τα ανδρογόνα όταν χορηγούνται αυξάνουν τη μυϊκή μάζα και τελικά την κρεατινίνη του αίματος, με επακόλουθη αύξηση της ομοκυστεΐνης. Τέλος το γνωστό αντιδιαβητικό φάρμακο μετφορμίνη μειώνει την απορόφηση της κοβαλαμίνης και τελικά αυξάνει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στον ορό του αίματος.

Απο την άλλη πλευρά οι συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης μειώνονται με τη χρήση της βιταμίνης B6, B12 και του φυλικού οξέος. Αυτό συμβαίνει επειδή η B6 προωθεί τη διαθείωση της ομοκυστεΐνης και από την άλλη το φυλικό οξύ, η βιταμίνη B12 και η βεταΐνη επάγουν την επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης. Το εξωγενές χορηγούμενο οιστρογόνο φαίνεται να μειώνει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης σε γυναίκες

μετά την εμμηνόπαυση. Εκεί έχει παρατηρηθεί ότι η μείωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης κατά $1\mu\text{mol/l}$ σχετίζεται με τη μείωση περίπου κατά 10% του κινδύνου αγγειακής νόσου, ενώ όταν η μείωση της ομοκυστεΐνης γίνει $3\text{-}4\mu\text{mol/l}$ τότε και η αντίστοιχη μείωση του κινδύνου είναι 30-40%^{9,10}. Τέλος πρέπει να αναφέρουμε τις μελέτες που έγιναν και έδειξαν ότι η πενικιλλαμίνη και η ακετυλοκυστεΐνη μπορούν να μειώσουν στο πλάσμα τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης.

Πίνακας 2

ΑΙΤΙΕΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΙΝΑΙΜΙΑΣ

Ανδρικό φύλο
Ηλικία
Εμμηνόπαυση
Παράγοντες τρόπου ζωής, όπως κάπνισμα, μεγάλη κατανάλωση καφέ και αλκοόλ
ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ
• Έλλειψη κυσταθειονίνης β συνθάσης (κλασσική ομοκυστινουρία) • Έλλειψη ρεδουκτάσης 5,10 μεθυλενιοτετραυδροφολικού οξέος • Έλλειψη συνθάσης μεθειονίνης
ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ
• Έλλειψη φολικού οξέος • Έλλειψη βιταμίνης B12 • Έλλειψη βιταμίνης B6
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ
• Νεφρική ανεπάρκεια • Κακοήθεις ασθένειες • Ψωρίαση • Υποθυρεοειδισμός
ΦΑΡΜΑΚΑ
• Χολεστυραμίνη και χολεστυπόλη (μειώνουν την απορρόφηση κοβαλαμίνης και φολικού οξέος) • Μεθοτρεξάτη (αναστέλλει τη ρεδουκτάση του διυδροφολικού οξέος) • Φαινυτοΐνη και καρβαμαζεπίνη (ανταγωνίζονται το φολικό οξύ)

• Μονοξειδίο του αζώτου (απενεργοποιεί τη μεθειονίνη συνθάση)
• Νιασίνη και θεοφυλλίνη (μειώνουν την πυριδοξαλική κινάση)
• Ανδρογόνα (αυξάνουν τη μυϊκή μάζα και την κρεατινίνη του ορού του αίματος)
• Κυκλοσπορίνη Α (μειώνει τη νεφρική λειτουργία)
• Μετφορμίνη (πιθανώς μειώνει την απορρόφηση κοβαλαμίνης)
• Παράγωγα ινικού οξέος (πιθανώς παρεμβαίνουν στη νεφρική λειτουργία)

ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΟΜΟΚΥΣΤΕΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ.

Ξεκινώντας από τις ιστορικές παρατηρήσεις του McCully και των Wilcken και Wilcken μέχρι σήμερα πολλές μελέτες έχουν γίνει επιδημιολογικού χαρακτήρα για να συσχετίζουν τα αυξημένα επίπεδα της ομοκυστείνης και της συχνότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Έτσι σε τελευταίες μελέτες η ομοκυστείνη έχει χαρακτηριστεί ως η «χοληστερίνη της 10ετίας του '90»¹¹. Όλες οι μελέτες αναδεικνύουν ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την αθηρωσκληρωτική αγγειακή νόσο και για τη φλεβική θρόμβωση. Αντίστροφα έχει αναδειχθεί ότι σε αυτούς τους ασθενείς που έχουν στεφανιαία νόσο και παράλληλα υψηλά ποσοστά ομοκυστείνης στο αίμα τους, υπάρχει και αντίστοιχα μειωμένη συγκέντρωση της βιταμίνης B6.

Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί για την παθογόνο δράση της ομοκυστείνης στα αγγεία, είτε στεφανιαία είναι αυτά, είτε αγγεία του εγκεφάλου είτε οποιαδήποτε μικρο-ή μακροαγγειοπάθειας είναι πολλοί.

Γενικά υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ των υψηλών επιπέδων ομοκυστείνης στον ορό του γενικού πληθυσμού και της τιμής της LDL

χοληστερόλης. Η θειολακτόνη ομοκυστεΐνη οδηγεί σε διαφοροποίηση της LDL, σε LDL μικροσωμάτια, που συσσωρεύονται, απορροφούνται από μακροφάγα αφρώδη κύτταρα, και οδηγούν σε εσωτερική βλάβη μέσω της οξειδωτικής διαφοροποίησης της LDL, εναπόθεσης χοληστερόλης και λιπιδίων, θρομβογέννεσης και τις συνδεδεμένες μεταβολές των ιστών και των αναπτυσσόμενων αθηρωματικών πλακών. Είναι γνωστή η μη καρδιοπροστατευτική δράση της LDL χοληστερόλης και της ιδιότητάς της να επάγει την αθηρωμάτωση.

Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης μπορεί να συνδέονται με μια επιδείνωση στην εξέλιξη της φλεγμονής, με τη σταθερότητα της αρτηριοσκληρωτικής πλάκας και τον αυξημένο κίνδυνο της κλινικής νόσου που οδηγεί σε υποκλινική αρτηριοσκληρωτική νόσο.

Είναι γνωστό ότι η καρδιαγγειακή νόσος είναι μια κατα βάση φλεγμονώδης εξεργασία και οι ασθενείς παρουσιάζουν υψηλές συγκεντρώσεις σε δείκτες φλεγμονής, όπως είναι η πρωτεΐνες οξείας φάσεως (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), η πρόσφυση των μορίων και η ταχύτητα καθίζησης. Κατα τη φλεγμονή υπάρχει έντονη αναγεννητική διαδικασία και σύνθεση του DNA. Το φυλλικό οξύ είναι σημαντικό για την παραγωγή του DNA. Έτσι η δέσμευσή του σε αυτή τη διαδικασία, αυξάνει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης, ανατροφοδοτώντας ένα κύκλο μείωσης του φυλλικού και αύξησης της ομοκυστεΐνης. Το υψηλό επίπεδο της ομοκυστεΐνης θα προστίθετο μεταξύ άλλων παραγόντων που είναι γνωστοί ως παράγοντες κινδύνου για τη αθηρωμάτωση, όπως είναι η υπέρταση και ο διαβήτης.

Η ομοκυστεΐνη παρεμβαίνει με αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων – ενδοθηλίου, μειώνοντας την παραγωγή νιτρικού οξέος και προστακυκλίνης, προάγοντας τη θρόμβωση, και επαυξάνοντας τη δραστηριότητα του ενδοθηλιακού παράγοντα V και μειώνοντας τη δραστηριότητα του θρομβοποιητή.

Σε μελέτες σε δοκιμαστικό σωλήνα η ομοκυστεΐνη , προκαλεί άμεση βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ελλατωματική δραστηριότητα των αιμοπεταλίων, προωθώντας έτσι την αθηρωματική διαδικασία ¹² . Επίσης η ομοκυστεΐνη οδηγεί σε αυξημένη προπηκτική δραστηριότητα και τελικά σε φλεβική θρόμβωση. Δρά επάγοντας την αξημένη σύνθεση του κολλαγόνου και επαυξημένο πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων και επακόλουθη εξάπλωσή και αποδημία τους.

Η ομοκυστεΐνη μπορεί και διαφοροποιεί τον εικοσανοειδή μεταβολισμό , προωθώντας την μετατόπιση της πρωτεϊνικής κινάσης C απο τον πυρήνα και το κυτταρόπλασμα του κυττάρου στις μεμβράνες του , προκαλώντας δραστηριότητα, όμοια c-fos και c-myc. Τα τελευταία σχετίζονται με την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου.

Επιπλέον η ομοκυστεΐνη ασκεί αρνητική δράση στην ενδοθηλιακή λειτουργία και να οδηγεί σε προξειδωτικές ή προθρομβωτικές επιπτώσεις. Έτσι το προ-οξειδωτικό stress , που προκαλείται απο την απο την εύκολη αυτοοξειδωση της ομοκυστεΐνης, οδηγεί στην παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου του υδρογόνου, επιδρά αρνητικά στους μηχανισμούς άμυνας και καλής λειτουργείας του ενδοθηλίου. Τέτοιος μηχανισμός άμυνας είναι η γλουταθειόνη, που διατηρεί ενδοκυτταρικές τις ομάδες σουλφυδρυλίου, συμπεριλαμβανομένης της ομοκυστεΐνης, και παράγει το υπεροξείδιο της γλουταθειόνης που είναι φυσιολογικός ενδοκυττάριος ρυθμιστής και καταλύτης της μείωσης των υπεροξειδίων του υδρογόνου και των λιπιδίων , ουσιών με γνωστή καρδιοτοξική δράση. Η χρόνια υπερομοκυστιναιμία μπορεί να καταστρέφει τους πιο πάνω μηχανισμούς άμυνας , προκαλώντας αγγειακή βλάβη. Εναλλακτικά η ελεύθερη ομάδα της θειόλης της ομοκυστεΐνης μπορεί να προκαλέσει άμεση ζημιά στα κύτταρα του ενδοθηλίου.

Η βλάβη στα κύτταρα του ενδοθηλίου μπορεί να μετατρέψει μία φυσιολογική αντιθρομβωτική επιφάνεια σε επιφάνεια που να διάκειται

ευνοικά στη θρόμβωση. Έχει δε αναφερθεί ότι η δραστηριοποίηση του παράγοντα V μειώνει τη δραστηριοποίηση της βιταμίνης B και την αποδραστηριοποίηση του θρομβοτροποποιητή. Τέλος σε πειραματικό σωλήνα έχει αναδειχθεί ότι η ομοκυστείνη προκαλεί μειωμένη πρόσδεση του t-PA και μειώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία της θειικής ηπαράνης. Μελέτες που έχουν γίνει σε ζώα έδειξαν ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις της ομοκυστείνης προκαλούσαν αλλοίωση της αγγειακής ενδοθηλιακής λειτουργίας, καθώς και δραστηριοποίηση της πρωτεΐνης C ως θρομβοτροποποιητή. Επίσης να αναφερθεί και η τελευταία παρατήρηση για την πρόκληση της προσκόλλησης της λιποπρωτεΐνης σε ίνα και παράγοντες V, VII και XII.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΗΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΜΕ BITAMINH B6, B12 ΚΑΙ ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ.

Μετά από όσα αναφέρθηκαν για την δράση της ομοκυστεΐνης και την ανάδειξή της ως ενός από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου, το θέμα που προκύπτει είναι η αντιμετώπιση της. Είναι φανερό ότι η Ιατρική πλέον στρέφεται στην πρόληψη και λιγότερο στη θεραπεία, κατα τις επιταγές του Ιπποκράτη. Έτσι έχουν γίνει διάφορες μελέτες για τους τρόπους πρόληψης της υπερομοκυσταιναιμίας.

Στον τον κύριο οδό του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης, το αμινοξύ φαίνεται είτε να μεταβολίζεται σε κυσταθειονίνη με τη βοήθεια της βιταμίνης B6, είτε να επαναμεθυλιώνεται στην αρχική μορφή της μεθειονίνης με τη βοήθεια της B12 και του φυλλικού οξέος.

Με βάση αυτή την παρατήρηση διάφορα ερευνητικά πρωτόκολλα έχουν γίνει όπου μελετάται η συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης σε ασθενείς όπου

υπάρχει αυξημένη διαιτητική πρόσληψη φυλλικού οξέος, βιταμίνης B6 και B12.

Αρχικά το φυλλικό οξύ ήταν επιλογή θεραπείας για της μείωση της συγκέντρωσης ομοκυστείνης. Το φυλικό οξύ μπορεί να λαμβάνεται απο τα δημητριακά.

Η επίδραση του φυλλικού οξέος φάνηκε να διαφέρει στα μεμονωμένα πειράματα. Οι απόλυτες και οι αναλογικές μειώσεις της ομοκυστείνης στο αίμα, αποτέλεσμα της χορήγησης φυλικού οξέος ήταν σημαντικότερες σε ασθενείς των οποίων τα επίπεδα προ θεραπείας ήταν υψηλότερα και σε ασθενείς στους οποίους το φυλικό οξύ ήταν χαμηλότερο. Μετά απο προσαρμογές στο διαιτολόγιο του φυλλικού οξέος για εξομάλυνση των διαφορών, η επίδραση του φυλικού οξέος στη μείωση της ομοκυστείνης στο αίμα ποίκιλε απο 16-39%. Μετά τη σταθεροποίηση των τιμών της ομοκυστείνης στο αίμα , με την ολοκλήρωση της φόρτισης με φυλλικό οξύ, δε σημειώθηκε περαιτέρω μείωση παρά την αύξηση της χορηγούμενης δόσης φυλλικού οξέος. Έτσι ανεξαρτήτως δόσης φυλλικού οξέος απο 0,5 ως και 5 mg η μέση μείωση της ομοκυστείνης ήταν γύρω στο 25%.

Οι περισσότεροι ασθενείς απαιτούν μόνο 0,4mg δόσης, που αποτελεί και το τρέχον συνιστώμενο διατροφικό ελάχιστο γι' αυτή τη βιταμίνη στις ΗΠΑ ¹³ . Τέτοια ποσά είναι ανέξοδα, αρκετά αποτελεσματικά και ασφαλή. Μία μεταανάλυση 12 τυχαίων πειραμάτων ελέγχου, που περιλάμβαναν 1114 ασθενείς έδειξαν οτι καθημερινό συμπλήρωμα με 0,5-5mg φυλλικού οξέος και 0,5mg βιταμίνης B12 μειώνει τις συγκεντρώσεις της ομοκυστείνης απο το 1/4 στο 1/3. Σε μία άλλη μελέτη οι επιδράσεις καθημερινών δόσεων 0,1 , 0,2 , και 0,4 mg φυλλικού οξέος ήταν το ίδιο αποτελεσματικές στη μείωσης της συγκέντρωσης ομοκυστείνης όσο και τα 0,4mg ¹⁹ . Πρέπει να σημειωθεί , σε αυτό το σημείο , ότι η χρήση φυλλικού οξέος , μόνη της μπορεί να προδιαθέσει

σε νευρολογική βλάβη, σε ασθενείς που έχουν ήδη έλλειψη της βιταμίνης B12. Αυτό έχει εξαιρετική σημασία σε ηλικιωμένους ασθενείς, που θα έπρεπε να ελέγχουν τα επίπεδα της βιταμίνης B12, αν θεωρηθεί απαραίτητη η θεραπεία με φυλλικό οξύ. Σε μερικές κλινικές περιπτώσεις οι απαιτούμενες δόσεις μπορεί να αυξηθούν.

Σε ασθενείς που η νεφρική νόσος βρίσκεται στο τελευταίο στάδιο, έχουν χρησιμοποιηθεί δόσεις φυλλικού οξέος τόσο υψηλές μέχρι και 15mg χωρίς αποτέλεσμα και χωρίς να μπορεί να επανέλθει η ομοκυστείνη του ορού του αίματος σε φυσιολογικά επίπεδα. Δόσεις πέρα από τα 0,4mg μπορεί να απαιτούνται σε ασθενείς που για κάποια άλλη υποκείμενη νόσο λαμβάνουν άλλα φάρμακα, όπως η χολεστυραμίνη, η χολεστυπόλη, η μεθοτρεξάτη, η φαινυτοίνη, και η καρβαμαζεπίνη που δρουν ανταγωνιστικά ως προς το φυλλικό οξύ.

Αυτές οι επιπτώσεις του φυλλικού οξέος, στη μείωση της ομοκυστείνης του αίματος μπορεί να οδηγήσουν σε ευνοικά κλινικά συμπεράσματα. Σε μελέτες του Woo και των συν.¹⁴ φάνηκε ότι η διαιτητική συμπλήρωση φυλλικού οξέος μπορεί να βελτιώσει την εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή του ενδοθελίου. Παρόμοια προκύπτοντα στοιχεία πάνω σε ασθενείς με τη γνωστή υπερχοληστερολαιμία, που χρησιμοποιούσαν 5-μεθύλιετραυδροφυλικό, μία ενεργή μορφή του φυλλικού οξέος. Πιο εντυπωσιακά είναι τα στοιχεία των Peterson και Spence¹⁵, οι οποίοι σε μία μικρή μελέτη χωρίς έλεγχο μαρτύρων, έδειξαν ότι το συμπλήρωμα φυλλικού οξέος μπορεί να μειώσει την εξέλιξη της καρωτιδικής αθηρωμάτωσης.

Σε επίπεδο κλινικών μελετών ο Boushey¹⁶ έδειξε ότι για κάθε αύξηση της τάξης των 100μg/d σε προσλαμβανόμενο φυλικό οξύ υπήρχε αντίστοιχη μείωση της ομοκυστείνης κατά 2μmol/L. Στη Μεγάλη Βρετανία, η μέση διατροφική πρόσληψη του φυλλικού οξέος είναι

233μg/ημέρα και άρα υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης και αύξησης της προσλαμβανόμενης ποσότητας στα 400μg/ημέρα.

Σε παγκόσμιο επίπεδο τρέχουν διάφορες μελέτες για την αύξηση της χορήγησης του φυλλικού οξέος με σκοπό της μείωσης της ομοκυστεΐνης του ορού του αίματος. Στις ΗΠΑ υπάρχει πανεθνική μελέτη για την πρόληψη της αγγειακής εγκεφαλικής νόσου μέσω της αυξημένης χορήγησης φυλλικού οξέος. Στην Νορβηγία η μείωση της ομοκυστεΐνης με τη χορήγηση βιταμίνης B σε περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου, είναι πλέον αποδεδειγμένη. Παράλληλα γίνονται μελέτες για τον καθορισμό των επιπέδων χορηγούμενου φυλλικού οξέος και βιταμινών B6 και B12 σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, όπου αυξάνεται και η ομοκυστεΐνη, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια όπου επίσης η συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης είναι υψηλή στο αίμα.

Τέλος είναι σημαντικό να αναφερθεί μία μελέτη του Rimm και των συν. όπου φάνηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αντίστροφη σχέση μεταξύ των διατροφικών χορηγήσεων φυλλικού οξέος, και βιταμίνης B6 καθώς και στη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα από την καρδιαγγειακή νόσο κατά τα τελευταία 14 χρόνια. Για την ελαχιστοποίηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας απαιτούνται 400μg φυλλικού οξέος και 3mg βιταμίνης B6. Εκτιμάται ότι αυτή η διατροφική ενίσχυση της τάξης των 350μg/100g στις ΗΠΑ θα μείωνε τους ετήσιους θανάτους κατά 30000 άνδρες και κατά 19000 στις γυναίκες¹⁷.

Η επιπλέον χορήγηση της βιταμίνης B12 (σε 0,5mg καθημερινά) προκάλεσε μία συμπληρωματική μείωση των τιμών της ομοκυστεΐνης της τάξης του 7% (πέρα από το 25 % μείωση που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση 400μg φυλλικού οξέος)¹⁸.

Η βιταμίνη B12 μπορεί να χορηγηθεί άμεσα με τη χορήγηση του φυλλικού οξέος ώστε να έχει συνεργική δράση στη μείωση των επιπέδων

της ομοκυστεΐνης , αλλά και για την πρόληψη των νευρολογικών παρενεργειών που μπορεί να έχει το φυλλικό οξύ.

Σε μία μεγάλη μετα-ανάλυση της χορήγησης τόσο B12 όσο και B6 φάνηκε ότι η B6 δεν έχει κάποια ιδιαίτερη επίδραση στα επίπεδα της ομοκυστεΐνης , ενώ σημαντική δράση φαίνεται αν έχουν τόσο η B12 όσο και το φυλλικό οξύ. Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι σε καμία όμως μελέτη δεν υπολογίζει τη μείωση της ομοκυστεΐνης μετά απο χορήγηση μεθειονίνης. Αυτή η χορήγηση (που γίνεται διαιτητικά) επηρεάζεται απο τη βιταμίνη B6.

Για αυτόν το λόγο σε τυπικούς δυτικούς πληθυσμούςτο καθημερινό συμπλήρωμα με 0,5 ως 5mg φυλλικού οξέοςκαι με 0,5mg βιταμίνης B12 αναμένεται να μειώσει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο ένα τρίτο των αρχικών τιμών. Μελέτες σε άτομα 3^{ης} ηλικίας σε δυτικούς πληθυσμούς έδειξαν ότι η μέση τιμή της ομοκυστεΐνης στο αίμα είναι 12μmol/L. Έτσι η μείωση που επιτυγχάνεται είναι της τάξης των 3-4μmol/L σε απόλυτο μέγεθος και αυτό ανταποκρίνεται σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης ή και εξέλιξης της στεφανιαίας νόσου και γενικότερα της αγγειοπάθειας κατα 30-40% ¹⁹.

Ωστόσο ακόμα και μέχρι την ολοκλήρωση των μεγάλων σειρών που γίνονται αυτή τη στιγμή (NORVITE και WENBIT) όπου συμμετέχουν και υγιείς πληθυσμοί δεν θα πρέπει να δίνονται αφορισμοί και τελικές διαιτητικές οδηγίες σε κρατικό επίπεδο για την επιδότηση συμπληρωμάτων διατροφής. Ας μην ξεχνάμε ότι όλες οι παρατηρήσεις έγιναν σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και όχι σε υγιείς και ηλικιακά αντιπροσωπευτικούς πληθυσμούς.

Κανείς όμως δεν μπορεί να αμφισβητήσει τις μεγάλες σειρές που έχουν γίνει και που τελικά δείχνουν ότι η παρέμβαση μέσω συμπληρωματικής διατροφής, εμπλουτισμού, βελτιωμένων διατροφικών χορηγήσεων φυλλικού και βιταμίνης B6 και B12 καθώς και καλύτερων μεθόδων στην

παρασκευή και διανομή τροφίμων, θα συνεχίσουν να οδηγούν στη μείωση της θνητότητας και της νοσηρότητας από την καρδιαγγειακή νόσο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια γίνονται σημαντικές προσπάθειες για την ανακάλυψη διαιτητικών μέτρων που θα συμβάλλουν στη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας από τη στεφανιαία νόσο.

Η μελέτη του ρόλου της ομοκυστεΐνης ως της νέας χοληστερόλης καθώς και της σημασίας της διατροφικής υποστήριξης με βιταμίνες B6 B12 και φυλλικό οξύ βρίσκεται στο επίκεντρο αυτών των προσπαθειών.

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα αμινοξύ που περιέχει θείο και παράγεται μέσω της απομεθυλίωσης της μεθειονίνης. Η ρύθμιση της ομοκυστεΐνης εξαρτάται σημαντικά από τη θρεπτική λήψη ιδιαίτερα του φυλλικού και της B₆ και B₁₂. Βέβαια και άλλοι παράγοντες συμβάλλουν στη ρύθμιση αυτή. (Γενετικοί, ηλικία, κάπνισμα, αλκοόλ, καφές, ΧΝΑ, κακοήθειες, ψωρίαση, υποθυρεοειδισμός, φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου, φάρμακα).

Είναι γνωστό ότι η αύξηση της τιμής της ομοκυστεΐνης συσχετίζεται με την αύξηση της LDL, με την επιδείνωση στην εξέλιξη της φλεγμονής και με τη σταθερότητα της αρτηριοσκληρωτικής πλάκας. Επίσης η ομοκυστεΐνη παρεμβαίνει στην αλληλείδραση αιμοπεταλίων – ενδοθηλίου, προάγοντας τη θρόμβωση και προοθώντας την αθηρωματική διαδικασία. Επιπλέον η χρόνια υπερομοκυστειναιμία καταστρέφει τους μηχανισμούς άμυνας του ενδοθηλίου στο οξειδωτικό στρές, προκαλώντας αγγειακές βλάβες.

Η ομοκυστεΐνη μεταβολίζεται σε κυσθθειονίνη με τη βοήθεια της βιταμίνης B6 ή επαναμεθυλιώνεται στην αρχική μορφή της μεθειονίνης με τη βοήθεια της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέως. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις έχουν εφαρμοστεί διάφορα πρωτόκολλα όπου

μελετάται η συσχέτιση της αυξημένης διαιτητικής πρόσληψης της B6, B12 και φυλλικού και της συγκεντρώσεως της ομοκυστεΐνης.

Φαίνεται ότι η καθημερινή διατροφική ενίσχυση με συμπληρώματα φυλλικού οξέως και B12 οδηγεί σε σημαντική μείωση της ομοκυστεΐνης κάτι το οποίο συνεπάγεται μείωση του κινδύνου εμφάνισης ή εξέλιξης της στεφανιαίας νόσου κατά 30-40%.

Όσον αφορά τη συμβολή της B6 μέχρι τώρα δεν έχει δειχτεί κάποια σημαντική επίδραση στα επίπεδα της ομοκυστεΐνης, πλην όμως σε καμμία μελέτη δεν έχει υπολογιστεί η μείωση της ομοκυστεΐνης μετά από χορήγηση μεθειονίνης όταν είναι γνωστό ότι αυτή η χορήγηση επηρεάζεται από τη βιταμίνη B6.

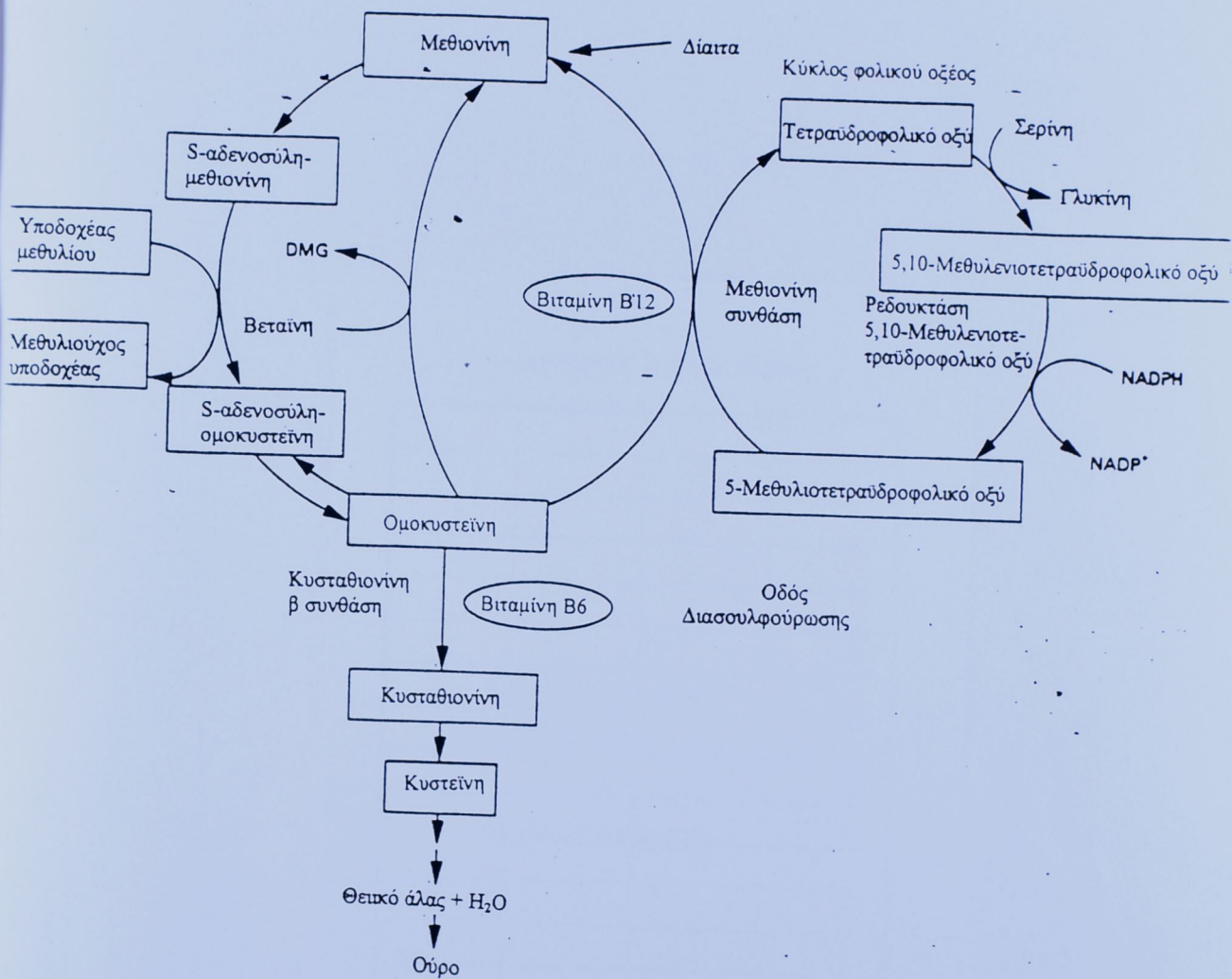
Τέλος και ενώ αναμένονται τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών που γίνονται με τη συμμετοχή και υγιούς πληθυσμού, μπορούμε να πούμε ότι η διατροφική ενίσχυση με συμπληρώματα B6, B12 και φυλλικού οξέως συμβάλλει στη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας από τη στεφανιαία νόσο.

Βιβλιογραφία

1. Gensini GF et al : Classical risk factors and emergency elements in the risk profile for cardiovascular disease. *Eur.Heart Journal* . 1998 Feb; 19Suppl A : 53-61
2. Graham et al : Low circulatory folate and Vitamine B6 concentrations are risk factors for stroke, peripheral vascular disease and coronary artery disease. The European COMAC Group. *Circulation* 1998 Feb 10; 97(5): 437-443.

3. Graham et al: Plasma homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease.
JAMA 1997; 277 : 1775-1781
4. Chait A: Increased dietary micronutrients decrease serum homocysteine concentrations in patients at high risk of cardiovascular disease.
Am.J.Clin.Nutr. 1999 Nov 70(5) 881-887
5. McCully KS : Vascular pathology of homocysteinemia : implications for the pathogenesis of arteriosclerosis.
Am J Pathology 1969 56(1) : 111-128
6. Wilcken J , Wilcken R : The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism.
J Clin Invest. 1976 Apr ; 57(4) : 1079-1082
7. Wisberg et al : A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity.
Mole.Genet.Metabol. 1998;64:169-172
8. Genest J Jr. Emerging risk factors associated with cardiovascular diseases.
Can J Cardiol. 1999 Dec;15 Suppl G:73G-6G
9. Morrison HI et al : Serum folic acid and risk of fatal coronary heart disease.
JAMA 1996 Jun; 275(24) : 1893-1896
10. Morrison HI et al : Relationship of dietary folic acid and vitamin B6 with coronary heart disease in women.
JAMA 1998 Aug 5; 280(5) : 417-418
11. Langman JL : Homocysteine : Cholesterol of the 90's
Clin.Chim Acta 1999; 286(1-2): 63-80

12. Kuller LH, Evans RW : Homocysteine, vitamins and cardiovascular disease.
Circulation 1998 Jul 98(3) : 196-199
13. Lobo A et al: Reduction of homocysteine levels in Cardiovascular disease by low dose folic acid combined with vitamin B6 and B12.
Am J Cardiol 1999 83 (6) : 821-829
14. WooKS et al : Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia.
J AM Coll Cardiol. 1999 Dec : 34(7) : 2002-2006
15. Boushey KJ et al : Vitamins and progression of atherosclerosis in Hyperhomocysteinemia.
Lancet 1998 Jan ; 351 (9098) : 263
16. Peterson JC , Spence JD: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. probable benefits of increased folic acid intake.
JAMA 1995 Oct 4; 274(13) : 1049-1057
17. De leo et al : Low dose of folic acid supplementation reduces plasma levels of the cardiovascular risk factor homocysteine in postmenopausal patients.
Am J Obstet Gynec 2000 Oct ; 183(4) 945-947
18. Clarke R Armitage J: Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements.
Semin Thromb Hemost. 2000;26(3):341-8.
19. Ward et al : Plasma homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease, is lowered by physiological doses of folic acid.
QJM. 1997 Aug;90(8):519-24.



Σχήμα 1 Οδοί μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης. Η φυσιολογική διασουλφούρωση απαιτεί κυσταθιονίνη β συνθάση και βιταμίνη B₆ ως συνένζυμο. Η επαναμεθυλίωση απαιτεί ρεδουκτάση 5,10-μεθυλιοτετραϋδροφολικού οξέος και μεθιονίνη συνθάση. Η τελευταία απαιτεί φολικό οξύ ως συνυπόστρωμα και βιταμίνη B₁₂ (κοβαλαμίνη) συνένζυμο. Υπάρχει επίσης μία εναλλακτική οδός επαναμεθυλίωσης αν χρησιμοποιηθεί η κοβαλαμίνη ανεξάρτητη βεταΐνη-ομοκυστεΐνη μεταφοράση.



* 1 5 7 2 2 *