

Ομοκυστεΐνη

Νέος καρδιακός δείκτης

Χρήστος Κρούπης

Βιοχημικός-Μοριακός Βιολόγος, MSc, PhD

Καθηγητής Κλινικής Βιοχημείας-Μοριακής Διαγνωστικής

Εργαστήριο Κλινικής Βιοχημείας,

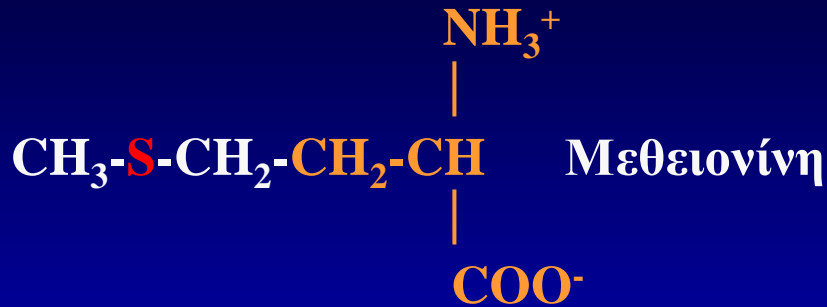
Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Αττικόν Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο

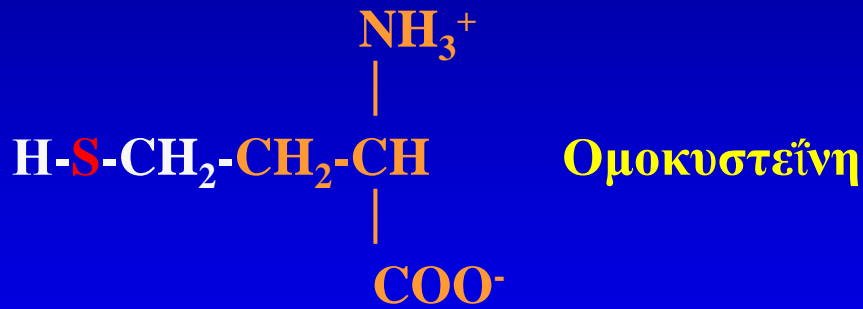
Ομοκυστεΐνη (Hcy)

- ❖ Παραγωγή ομοκυστεΐνης: απομεθυλίωση μεθειονίνης
- ❖ Βασική χρησιμότητα: μεταφορά μεθυλικών ομάδων
- ❖ Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1931 από τον Vincent du Vigneaud (1955 Nobel prize Chem)
- ❖ Το 1969 ο Kilmer Mc Cully δημοσίευσε την πρώτη μελέτη για την συσχέτιση της πάθησης του ενδοθηλίου βρεφών που υπέφεραν από Ομοκυστεΐνουρία

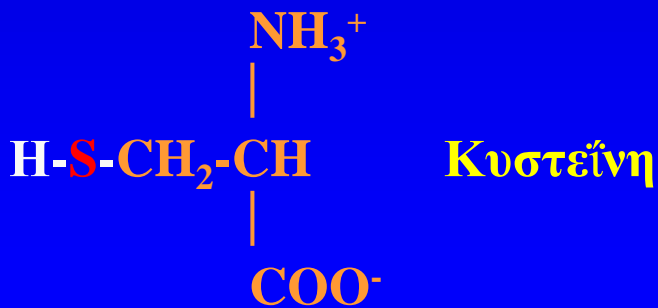
Προέλευση



❖ Μοιάζει αρκετά με την Μεθειονίνη και την Κυστεΐνη (και τα τρία αμινοξέα περιέχουν θείο)



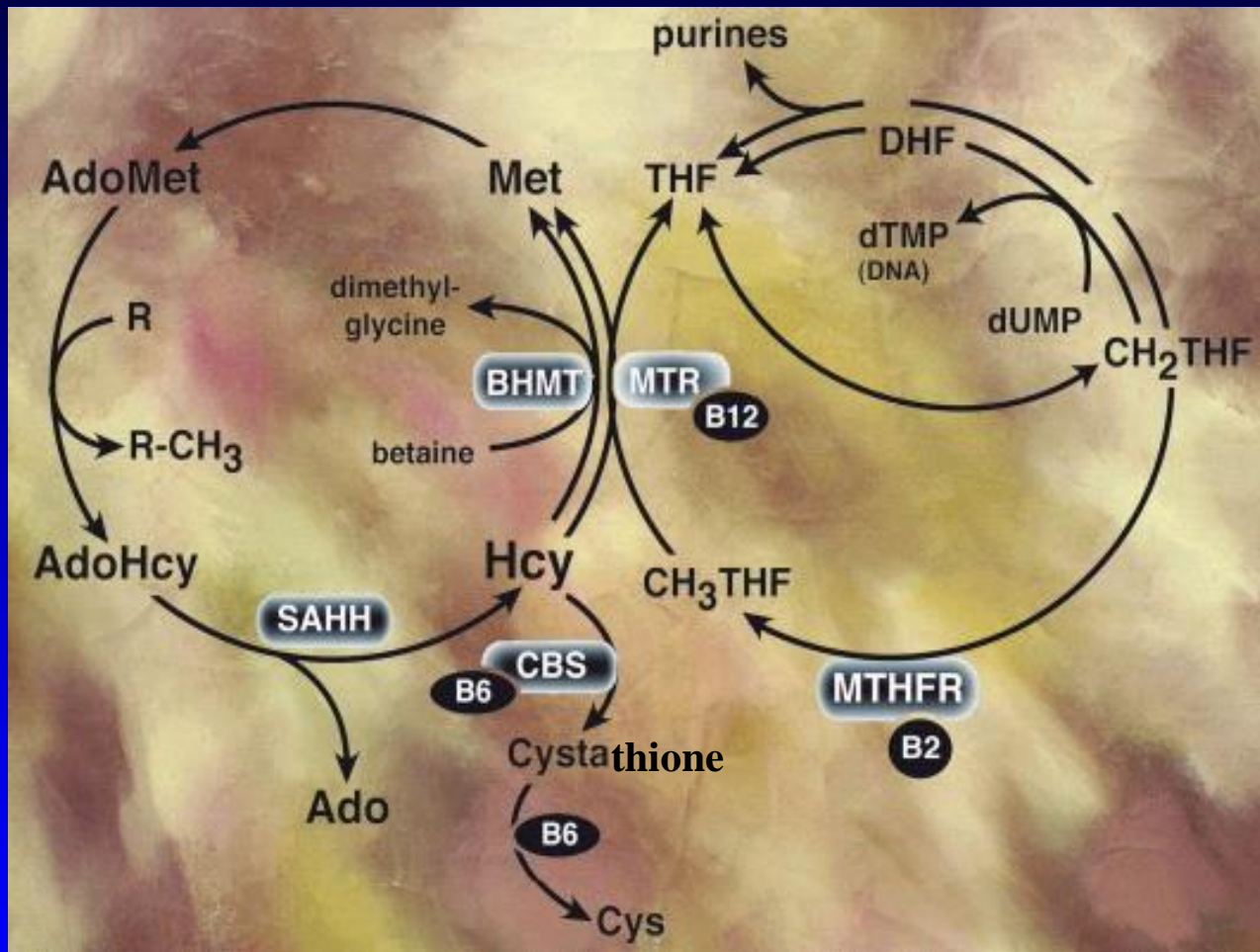
❖ Όλη η Ομοκυστεΐνη στο σώμα προέρχεται από την Μεθειονίνη



Μεταβολισμός και Ομοιόσταση

SAM

Κύκλος
μεθειονίνης



Κύκλος
φυλλικού
οξέος
(vit B9)

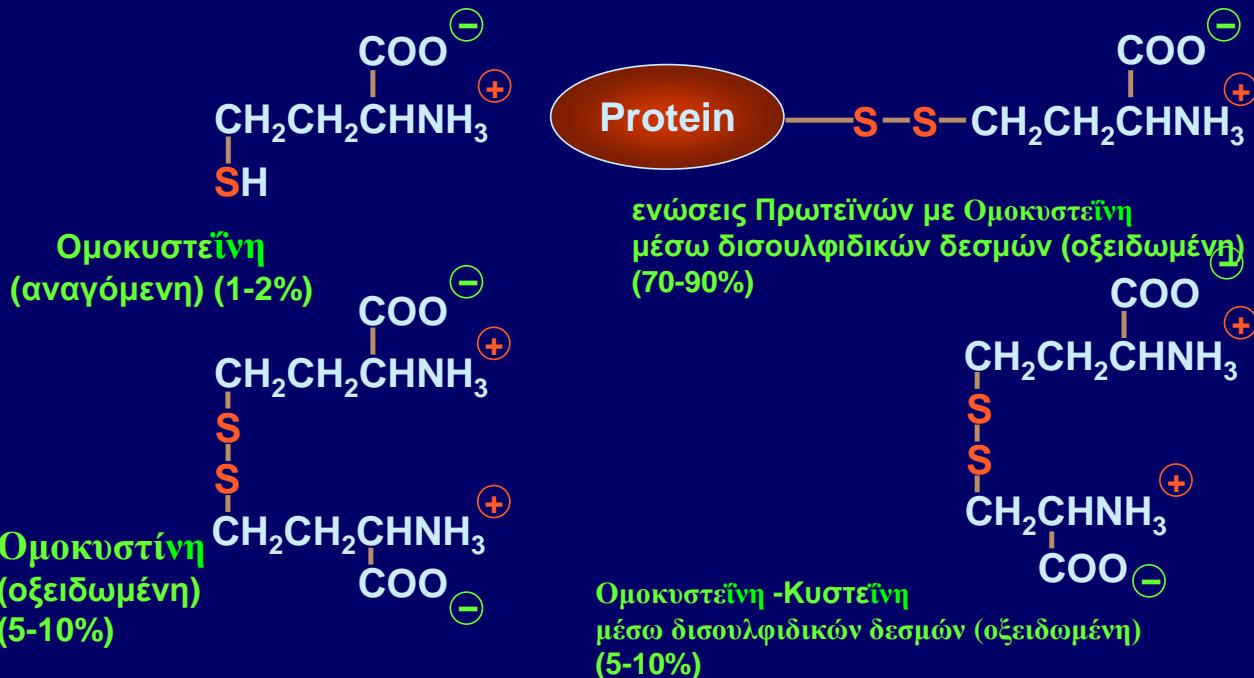
Οδός διαθείωσης

Υλικό- Συντήρηση- Σταθερότητα

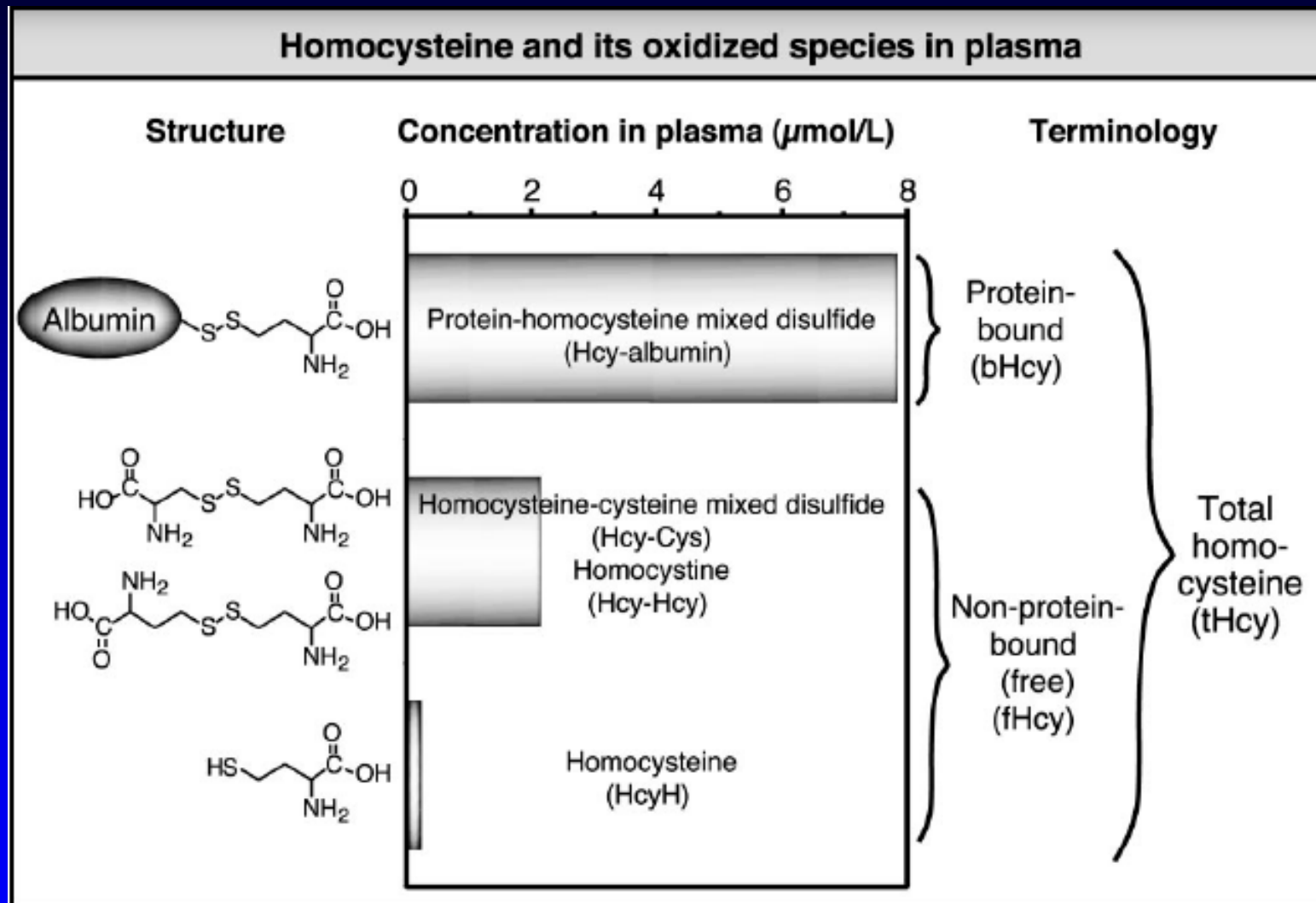
- ❖ Η αιμοληψία γίνεται σε απλά φυγοκεντρικά σωληνάρια ή σε σωληνάρια με αντιπηκτικό
- ❖ Οι τιμές ολικής Ομοκυστεΐνης (**tHcy**) στον ορό όχι σημαντικά μεγαλύτερες από αυτές με αντιπηκτικό όταν χρησιμοποιείται EDTA ή Ηπαρίνη *(διαφέρουν όμως κατά 5-15% σε Κιτρικό Νάτριο)*
- ❖ Το ολικό αίμα μπορεί να παραμείνει σε 0-4 °C για <2 ώρες (ειδάλλως διπλασιάζονται οι τιμές λόγω απελευθέρωσης της tHcy από τα ερυθρά - πρόβλημα η ισχυρή αιμόλυση)
- ❖ Η σωστή συντήρηση των δειγμάτων αρχίζει με την **έγκαιρη φυγοκέντρησή τους εντός 1 ώρας από την αιμοληψία** ή αλλιώς πρέπει να τοποθετούνται σε πάγο μέχρι να φυγοκεντρηθούν
- ❖ Στον ορό ή στο πλάσμα πλέον, τα επίπεδα Ομοκυστεΐνης είναι σταθερά: για 4 ημέρες εάν παραμείνουν σε θερμοκρασία δωματίου, αρκετές εβδομάδες στη συντήρηση (0-4 °C), για χρόνια στην κατάψυξη (-20 °C)

Μορφές Ομοκυστεΐνης

Μορφές Ομοκυστεΐνης



Μέθοδοι Προσδιορισμού



❖ Δύο ομάδες μεθόδων προσδιορισμού της ολικής Ομοκυστεΐνης (και οι δύο χρησιμοποιούν αντιδραστήρια που ανάγουν την ομοκυστεΐνη π.χ. DTT, ME κ.λπ.)

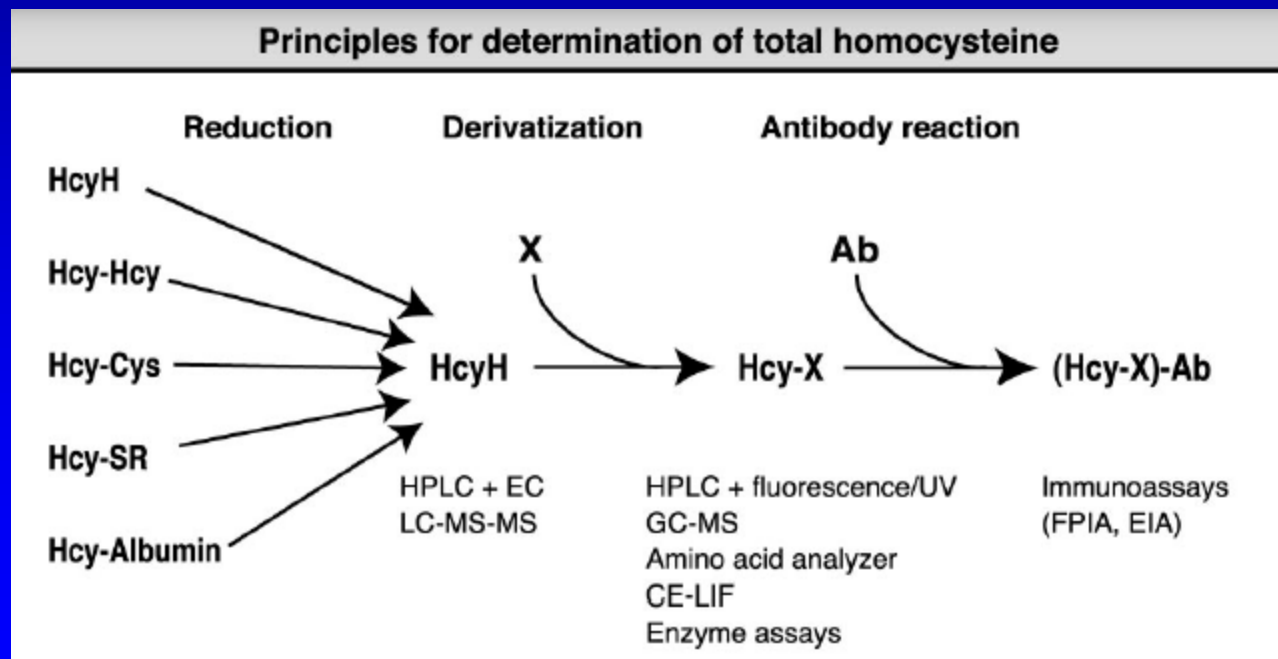
❖ Χρωματογραφικές (HPLC, GC-LC κ.λπ.)

❖ Ανοσοενζυμικές (FPIA, EIA κ.λπ.)

❖ Πρόβλημα **προτυποποίησης**

❖ έλλειψη πιστοποιημένων υλικών αναφοράς

❖ διαφορετικά υλικά βαθμονομητών από εταιρείες



Ανώτερες τιμές αναφοράς tHcy

Ομάδα	Τιμές (μmol/l)
Έγκυες	10
Παιδιά <15 y	10
Ενήλικοι 15-65 y	15
Ηλικιωμένοι >65 y	20

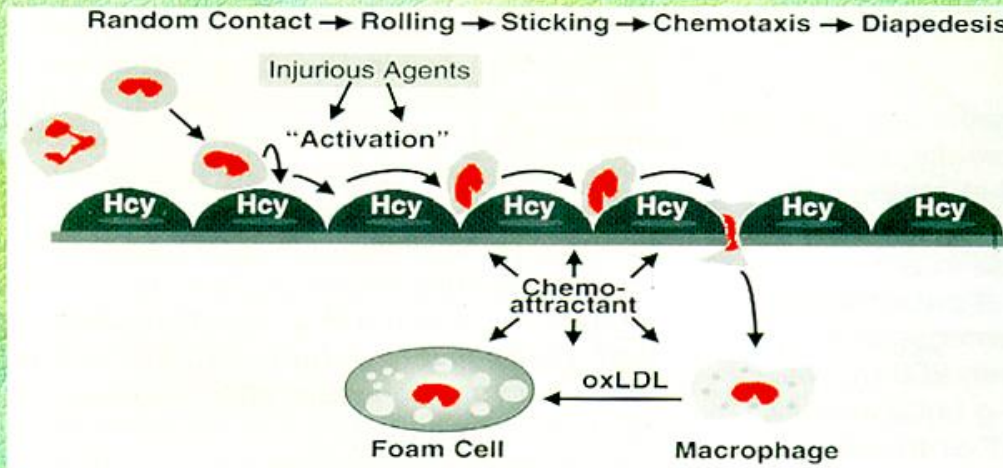
*3rd NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey,
Hordaland Homocysteine Study population)*

Ενδοατομική ποικιλότητα

- ❖ Η ενδοατομική ποικιλότητα αναφέρεται στην απόκλιση της μέτρησης του ιδίου ατόμου σε διαφορετικές χρονικές περιόδους
- ❖ Οδηγίες για το έλεγχο της ενδοατομικής ποικιλότητας στην καθημερινή εργαστηριακή πρακτική:
 - α) Μία και μόνο μέτρηση tHcy είναι αρκετή στις περισσότερες περιπτώσεις
 - β) Αλλαγή στην συγκέντρωση της tHcy >25-30% μεταξύ δύο διαφορετικών δειγμάτων θεωρείται στατιστικά σημαντική
 - γ) Αν δεν υπάρχει αλλαγή στην συγκέντρωση της tHcy >25-30% τα επόμενα 1-3 περίπου χρόνια (απουσία θεραπείας ή αλλαγή τρόπου ζωής), η μέτρηση πρέπει να επαναλαμβάνεται σε 3-5 y

Παθοφυσιολογία Ομοκυστεΐνης

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗΣ ΣΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

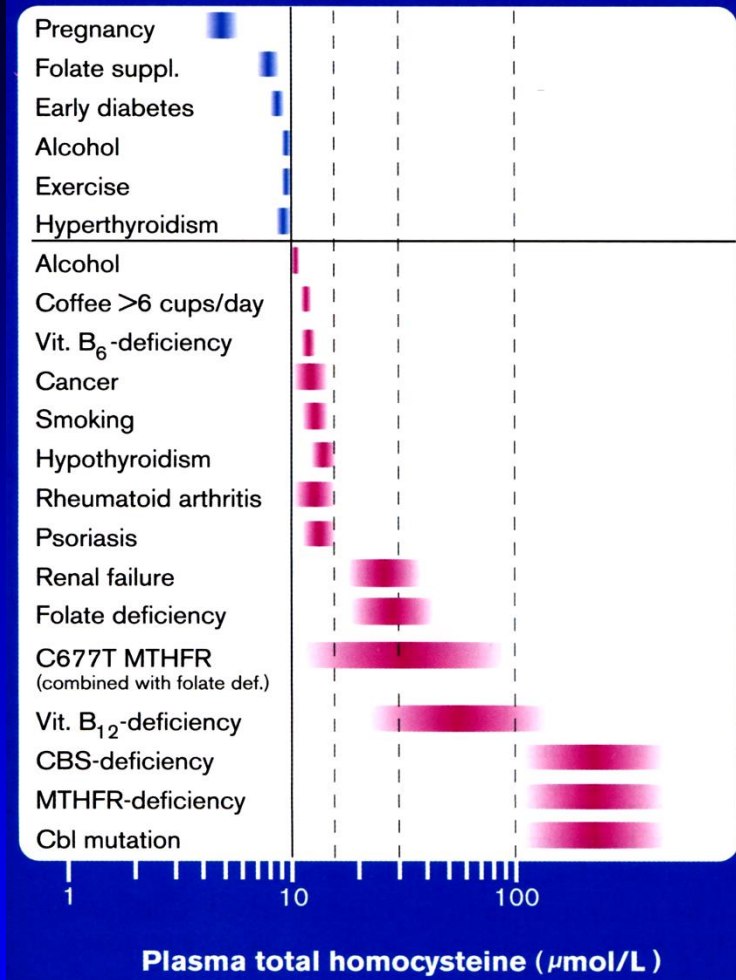


Παπαδόπουλος Γ.,
Εκπαιδ. Σεμινάριο
ΕΕΚΧ-ΚΒ, 2004

- Δύο πιθανοί μηχανισμοί κυτταροτοξικής δράσης :
- Η ομοκυστεΐνη μεταβάλλει την λειτουργικότητα των ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων με την επίδρασή της στα συστατικά που τα αποτελούν.
- Η αυτοοξειδωση της ομοκυστεΐνης σε ομοκυστεΐνη και H_2O_2 .

- Δυσλειτουργία ενδοθηλίου ($NO \downarrow$) - Παραγωγή ελεύθερων ριζών
- Παραγωγή θειολακτόνης ομοκυστεΐνης και τοξικών -για την λειτουργία τους- τροποποιήσεων πρωτεϊνών: ομοκυστεϊνυλίωση λυσίνης σε αιμοστατικές πρωτεΐνες? [Jakubowski H., J. Nutr (2006); 136 :1741]
- Πρόσληψη από μακροφάγα LDL-θειολακτόνης ομοκυστεΐνης
- Υπομεθυλίωση ?

Λόγοι Υπερομοκυστεϊναιμίας



- ❖ Γενετικοί παράγοντες:
 - ❖ Μετάλλαξη C677T *MTHFR* ενζύμου
 - ❖ Μετάλλαξη A1298C *MTHFR* ενζύμου
 - ❖ Μετάλλαξη ή έλλειψη CBS (επίπεδα Ομοκυστεϊνης έως και 400 μmol/l)
- ❖ Διατροφικοί παράγοντες: έλλειψη φυλλικού οξέος και βιταμινών B12 & B6 ή τέλος σε συνδυασμό και των δύο
- ❖ Κάπνισμα
- ❖ Υψηλή κατανάλωση καφέ ή αλκοόλ
- ❖ Υποθυρεοειδισμός
- ❖ Ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωρίαση
- ❖ Νεφρική ανεπάρκεια

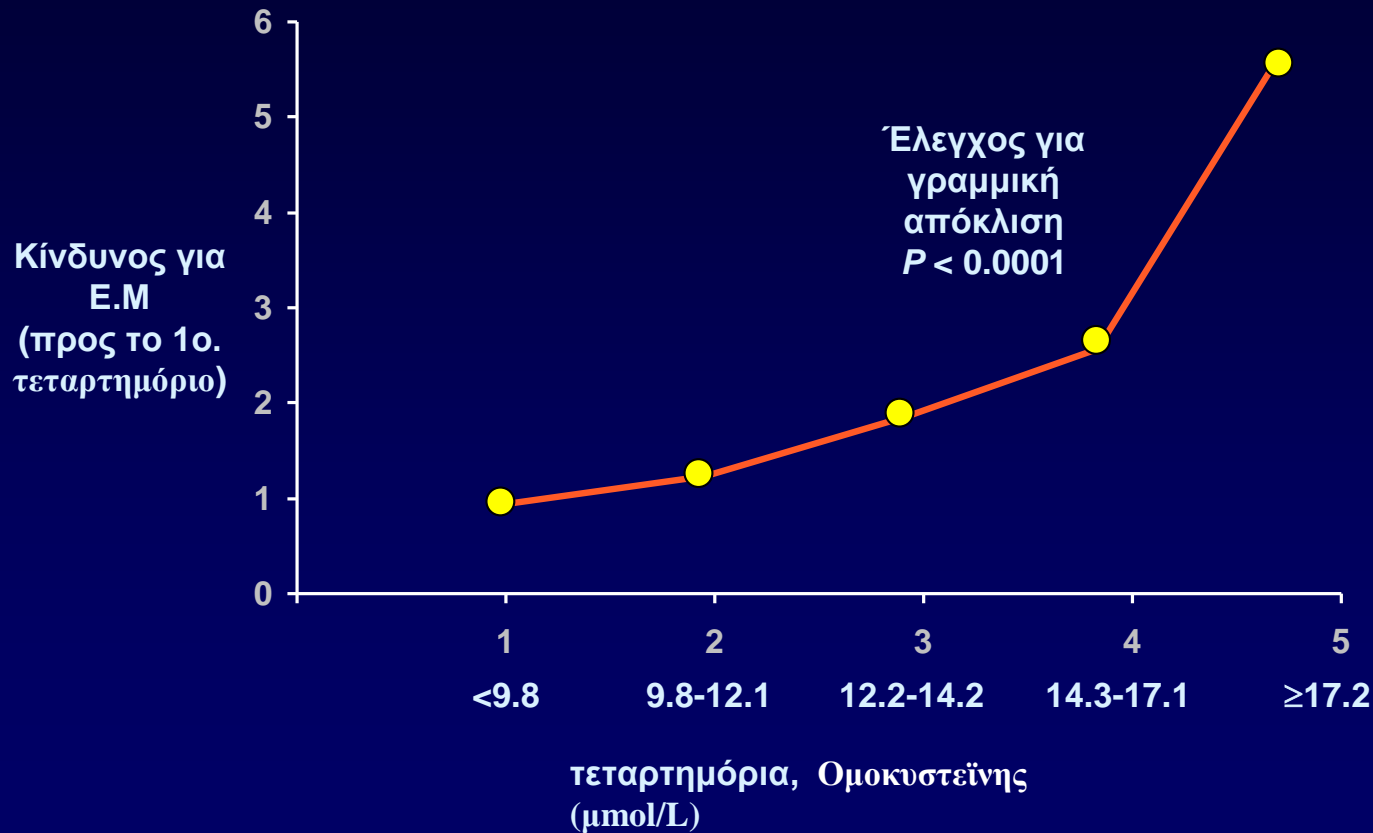
Μέτρια: 15 - 30 μmol/l
Ενδιάμεση: 30 - 100 μmol/l
Σοβαρή: > 100 μmol/l

Ueland P.M. et al. Cardiovascular Medicine (2000);230:62

Στο 8% του ελληνικού πληθυσμού: ομοζυγωτία στο C677T *MTHFR*
Antoniadou, Hatzis, Kroupis et al, (1999), Am J Haem 61: 265-267

Κίνδυνος OEM με την αύξηση της tHcy

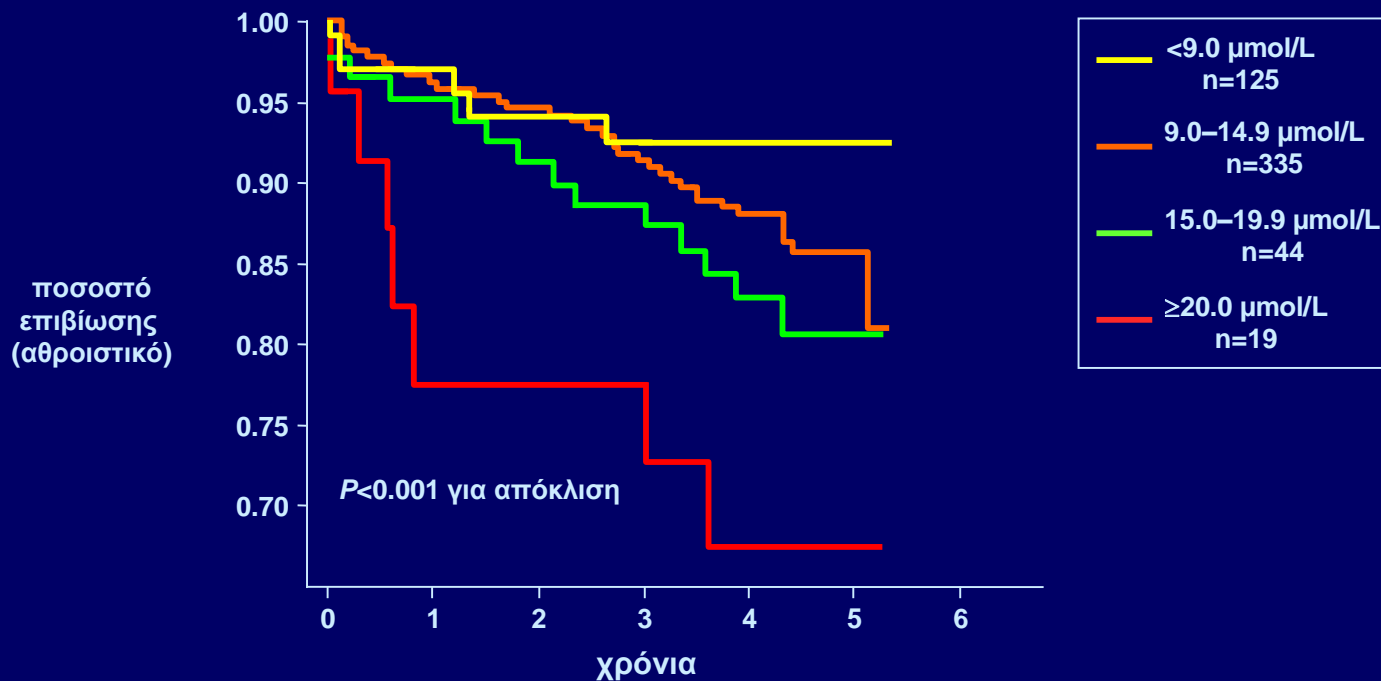
Κίνδυνος για έμφραγμα του μυοκαρδίου



*προσαρμογή για ηλικία, Παχυσαρκία, κατανάλωση αλκοόλ, και κάπνισμα. Malinow MR et al. *Atherosclerosis*. 1996;126:27-34.

tHcy ως προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας σε ασθενείς με στεφανιογραφικά διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο

Ομοκυστεΐνη, Θνησιμότητα και ΚΑ



- ❖ Ευαίσθητος δείκτης ανεπάρκειας βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος (πιο αξιόπιστη μέτρηση για αναιμία)
- ❖ Ο συσχετισμός Υπερομοκυστεϊναιμίας και Καρδιαγγειακών παθήσεων δεν έχει εντελώς διευκρινισθεί:
 - ❖ διατροφικές συνήθειες της υπό μελέτης ομάδος
 - ❖ πολυδιάστατη φύση της καρδιαγγειακής νόσου

Εκτίμηση για θεραπεία αναλόγως επιπέδων tHcy και πληθυσμού

		Θεραπευτική Δράση
> 15 – 30 $\mu\text{mol/L}$	μέτρια Υπερομοκυστεϊνεμία	Σε όλους
10 – 15 $\mu\text{mol/L}$	ανεκτή	Ασθενείς με κίνδυνο \uparrow
< 10 $\mu\text{mol/L}$	ευνοϊκή	Δεν χρειάζεται θεραπεία

Πρόληψη και Θεραπεία

