



Διοργάνωση:
ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΚΟΛΛΕΓΙΟ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ & ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

ΕΚΟΝ.Υ.

www.ekon.y.org

2006-2007

8ο Σεμινάριο
Επιστημονικών Εκδηλώσεων

πρόγραμμα
συνεχιζόμενης
εκπαίδευσης
στη **νεφρολογία**
και στην **αρτηριακή
υπέρταση**



Αθήνα, 11 - 12 Μαΐου 2007, Divani Caravel

Γονότυπος MTHFR & Ομοκυστεΐνη αίματος
Η μεγάλη τους βιολογική σημασία

ΤΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΑΥΤΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΕΙΝΑΙ ΓΕΝΙΚΟΥ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΑΠΕΥΘΕΙΝΕΤΑΙ ΣΕ:
ΙΑΤΡΟΥΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΥΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΥΣ ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΥΣ
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΟΥΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΥΣ-ΜΑΙΕΥΤΗΡΕΣ

Χορήγηση πιστοποιητικού (Credits) με μόρια
για κάθε εκδήλωση, αμοιβαία αναγνωρίσιμα από την UEMS.

Υπό την αιγίδα του

Υπουργείου Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης



ΕΛΛΗΝΙΚΟ
ΚΟΛΛΕΓΙΟ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ
& ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

Διοικητικό Συμβούλιο Ελληνικού Κολλεγίου Νεφρολογίας και Υπέρτασης

Πρόεδρος: Αθ. Αγραφιώτης

Αντιπρόεδρος: Φ. Παπαχρήστου

Γενικός Γραμματέας: Δ. Βλαχάκος

Ταμίας: Π. Ανάσης

Ειδικός Γραμματέας: Δ. Χατζηγιαννακός

Σύμβουλοι: Χ. Ντιούδης

Α. Χατζητόλιος

Αναπλ. Μέλη: Ε. Δαφνής

Π. Γούδας

Χ. Μπαλοδήμος

Οργανωτική Επιτροπή

Δρ Άλκης Πιερίδης FRCP, FAGP. Διευθυντής Νεφρολογικού
Τμήματος Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Λευκωσίας

Δρ Νικόλαος Κιούσης MD Dr. ΡΗ Δ/ντής Ιατρικού Τμήματος Ομίλου
Γερολυμάτος, Αθήνα

Δρ Δημήτρης Γρέκας MD, Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας
Ιατρική Σχολή ΑΠΘ

Δρ Κωνσταντίνος Δέλτας PhD, Καθηγητής Τμήματος Βιολογικών
Επιστημών Πανεπιστήμιο Κύπρου

Δρ Άντης Νικολαΐδης Ομότιμος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής,
Imperial College London, Λευκωσία, Κύπρος

Δρ Πάνος Ζηρογιάννης Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γ. Ν.
Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ Αθήνα

Τοπική Οργάνωση

Αθανάσιος Αγραφιώτης

Δημήτριος Βλαχάκος

Αθανάσιος Διαμαντόπουλος

Πάνος Ζηρογιάννης

Νικόλαος Κιούσης

Παρασκευή 11 Μαΐου 2007

- 18:00 - 19:30** Εγγραφές
- 19:30 - 20:00** Προσφωνήσεις
 Προεδρείο: Α. Πιερίδης, Α. Αγραφιώτης
 Εναρκτήρια Ομιλία, Η Ιστορία της Αθρωμάτωσης, Α. Διαμαντόπουλος
- 20:00-21:30** **Στρογγυλό Τραπέζι** Η Γενετική Παράμετρος της Υπερομοκυστεϊναιμίας και η Αθρωματική της Βλάβη.
 Προεδρείο: Δ. Γρέκας, Χ. Πίτσαβος
 Ομιλητές: Κ. Δέλτας, Η Γενετική της ομοκυστεϊνης. Τι παράγοντες καθορίζουν τα επίπεδα ομοκυστεϊνης στο αίμα.
 Α. Πιερίδης, Μεταλλάξεις του ενζύμου MTHFR και η σημασία τους, με έμφαση στις: α) ομόζυγο 677TT, β) ομόζυγο 1298CC & γ) σύνθετο ετερόζυγο C677T/A1298C.
 Ν.Α. Κατσιλάμπρος, Ομοκυστεϊνή και σακχαρώδης διαβήτης.
 Θ. Μακρής, Γονότυπος MTHFR, Ομοκυστεϊνή & καρδιαγγειακά επεισόδια.
- 22:00** Δείωση

Σάββατο 12 Μαΐου 2007

- 09:30-11:00** **Στρογγυλό Τραπέζι** MTHFR, Ομοκυστεϊνή και Καρδιαγγειακή Νοσηρότητα.
 Προεδρείο: Απ. Ευθυμιάδης, Δ. Χατζηγιαννακός
 Ομιλητές: Ε. Αγαπητός, Οι Αθρωματικοί μηχανισμοί της υπερομοκυστεϊναιμίας.
 Ε. Σκληρός, Υπερομοκυστεϊναιμία και καρδιαγγειακός κίνδυνος. Επιδημιολογικά δεδομένα.
 Ν. Κιούσης, Υπερομοκυστεϊναιμία, MTHFR μεταλλάξεις και κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης - θρομβοφιλικόι μηχανισμοί.
 Α. Νικολαΐδης, MTHFR 677TT, Ομοκυστεϊνή αίματος και επίπεδα φυλλικού. Η σχέση τους με πρόωρα στάδια αθρωμάτωσης, ιδιαίτερα στις καρωτίδες. Αποτελέσματα από την Κυπριακή μελέτη.
- 11:00-11:30** Διάλειμμα
- 11:30-13:00** **Στρογγυλό Τραπέζι** Γονότυπος MTHFR και Ομοκυστεϊνή στη Νεφρολογία.
 Προεδρείο: Π. Ζηρογιάννης, Γ. Βέργουλας
 Ομιλητές: Δ. Γρέκας, Ομοκυστεϊνή και νεφρική λειτουργία. Η επίδραση της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας στα επίπεδα ομοκυστεϊνης στο αίμα.
 Α. Πιερίδης, Γονότυπος MTHFR και ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθους υπέρτασης, νεφροσκληρώσεως και αθρωματικής στένωσης νεφρικών αρτηριών σε άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση. Αποτελέσματα κυπριακών μελετών.
 Π. Ανάσης, MTHFR και Ομοκυστεϊνή αίματος ως αιτιολογικοί παράγοντες σε θρομβώσεις νεφρικών αρτηριών/φλεβών, μετά από μεταμοσχεύσεις νεφρών και σε Α-Φ επικοινωνίες σε νεφροπαθείς στην αιμοκάθαρση.
 Α. Αβδελίδου, Ομοκυστεϊνή και οξειδωτικό stress.
- 13:00-14:30** Γεύμα
- 14:30-16:00** **Στρογγυλό Τραπέζι** MTHFR και Υπερομοκυστεϊναιμία σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Ο ρόλος του φυλλικού οξέος.
 Προεδρείο: Κ. Δέλτας, Ε. Δαφνής
 Ομιλητές: Ν. Κιούσης, Φυλλικό οξύ και η σχέση του με την υπερομοκυστεϊναιμία.
 Π. Μακρής, Γενετικοί παράγοντες θρομβοφιλίας.
 Ε. Γανωτάκης, Η παρουσία και ο ρόλος της υπερομοκυστεϊναιμίας σε χρόνια νοσήματα.
 Β. Τσιμικόδημος, Η επίδραση φαρμάκων στα επίπεδα ομοκυστεϊνης
- 16:00-16:30** Διάλειμμα
- 16:30-18:00** **Στρογγυλό Τραπέζι** Η Υπερομοκυστεϊναιμία στην Γυναικολογία και στην Τρίτη ηλικία.
 Προεδρείο: Ε. Κουλουρίδης, Δ. Βλαχάκος
 Π. Βαλασμόπουλος, Φυλλικό οξύ, MTHFR και ομοκυστεϊνή στην κύηση με έμφαση στην ανάπτυξη του νευρωνωπιαίου σωλήνα.
 Ε. Μπίλη, Ομοκυστεϊνή και παθολογία της κύησης.
 Ε. Καπάκη, Φυλλικό οξύ MTHFR και ομοκυστεϊνή στη νοσηρότητα της τρίτης ηλικίας. Ψυχονοπτικές διαταραχές της γήρανσης και η νόσος Alzheimer.
- 18:00** Συμπεράσματα
 Α. Αγραφιώτης, Ν. Κιούσης, Α. Πιερίδης

A. Αβδελίδου

Επιμελήτρια Νεφρολογικού Τμήματος
Νοσοκομείο Γρεβενών

Εμμ. Αγαπητός

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής
Ανατομίας Πανεπιστήμιο Αθηνών

Aθ. Αγραφιώτης

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
Νοσοκομείο «ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ» Βούλας,
Πρόεδρος Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

Π. Ανάσης

Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας
Πανεπιστημίου Πελοποννήσου,
Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
Γενικό Νοσοκομείο Σπάρτης

Π. Βαλασαμόπουλος

Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,
τ. Διευθυντής Γυναικολογικής Κλινικής
401 Γ.Σ.Ν.Α

Γ. Βέργουλας

Αναπληρωτής Διευθυντής Νεφρολογίας
Μεταμοσχευτικού Κέντρου Γ.Ν.
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Θεσσαλονίκη

Δ. Βλαχάκος

Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας
Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Διευθυντής Νεφρολογικού
Τμήματος Γ.Π.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

E. Γανωτάκης

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας
Πανεπιστημίου Κρήτης

Δ. Γρέκας

Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας
Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ., Διευθυντής
Παθολογικής & Νεφρολογικής
Κλινικής Π.Ν. «ΑΧΕΠΑ» Θεσσαλονίκη

E. Δαφνής

Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας,
Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηράκλειο Κρήτης

A. Διαμαντόπουλος

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
Γ.Ν. «ΑΓ. ΑΝΔΡΕΑΣ» Πάτρα

K. Δέλτας

Καθηγητής Μοριακής Γενετικής & Διευθυντής
Τμήματος Βιολογικών Σπουδών, Πανεπιστήμιο
Κύπρου

A. Ευθυμιάδης

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Α.Π.Θ.,
Γ.Ν. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Θεσσαλονίκη,
Πρόεδρος Εταιρείας Αθηνωμάτων
Βορείου Ελλάδος

Π. Ζηρογιάννης

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
Νοσοκομείο «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ» Αθήνα

E. Καπάκη

Επίκουρος Καθηγήτρια Νευρολογίας
Πανεπιστήμιο Αθηνών Νοσοκομείο
«ΑΙΓΗΝΙΤΕΙΟ» Αθήνα

N. Κατσιλάμπρος

Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Αθηνών, Διευθυντής Α΄ Προπαιδευτικής
Παθολογικής Κλινικής & Διαβητολογικού
Κέντρου Γ.Ν. «ΛΑΪΚΟ»

N. Κιούσης

MD Dr. ΡΗ Διευθυντής Ιατρικού Τμήματος
Ομίλου Γερολυμάτος, Συγγραφέας του βιβλίου
«Φυλλικό Οξύ & Ομοκυστεΐνη, η σημασία της
στην Προληπτική Φροντίδα της Υγείας»

E. Κουλουριδής

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
Νοσοκομείο Κέρκυρας

Θ. Μακρός

Αναπληρωτής Διευθυντής Καρδιολογικής
Κλινικής Νοσοκομείο «ΛΑΪΚΟ»

Π. Μακρός

Καθηγητής Αιματολογίας - Αιμόστασης Α.Π.Θ.

E. Μπίλη

Λέκτορας Α΄ Μαιευτικής & Γυναικολογικής
Κλινικής Νοσοκομείο «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»
Θεσσαλονίκη

A. Νικολαΐδης

Ομότιμος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής
Imperial College Λονδίνο

A. Πιερίδης

Διευθυντής Νεφρολογίας Νοσοκομείο
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Λευκωσία Κύπρος

X. Πίτσας

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Αθήνα

E. Σκληρός

Διευθυντής Κέντρου Υγείας Καλυβίων Αττικής

B. Τσιμιχόδης

Παθολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης
B΄ Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Δ. Χατχηγιαννακός

Επιμελητής Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος
Νοσοκομείο «ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΝΓΚ»

Λίγα λόγια για την Ομοκυστεΐνη - MTHFR - Φυλλικό Οξύ

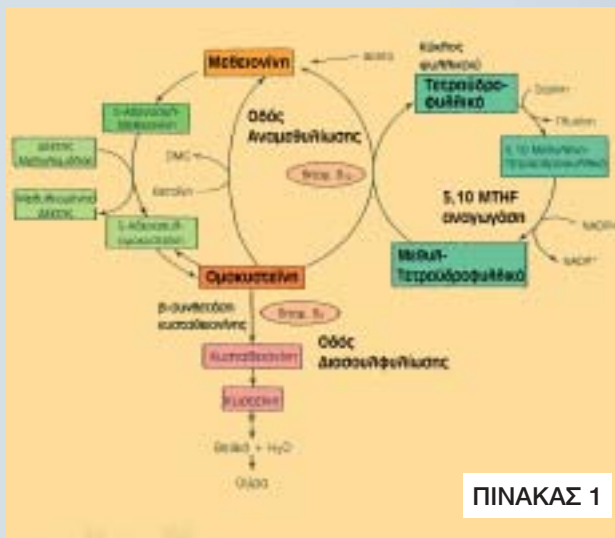
Η ομοκυστεΐνη είναι ένα θειοαμινοξύ το οποίο ανακαλύφθηκε το 1932, σαν ένα προϊόν απομεθυλίωσης της μεθειονίνης. Το 1962 οι Carson & Neill [1] περιέγραψαν το σύνδρομο της Ομοκυστινουρίας σε δύο καθυστερημένα αδέρφια στη Βόρειο Ιρλανδία και το 1964 οι Mudd & συν [2] ανακοίνωσαν ότι η έλλειψη του ενζύμου κυσταθειονίνη β-συνθετάση ήταν η βασική γενεσιουργός αιτία [πίνακας 1]. Σπανιότερη αιτία ομοκυστινουρίας είναι επίσης και η ομόζυγος έλλειψη του ενζύμου 5,10 μεθυλοτετραυδροφυλλική αναγωγή, [MTHFR]. Τα κυριότερα χαρακτηριστικά των ασθενών με ομοκυστινουρία είναι η πνευματική καθυστέρηση, η πρώιμος αθηρωμάτωση, συχνά θρομβοεμβολικά επεισόδια και σκελετικές και οφθαλμικές ανωμαλίες. Σε τέτοιους ασθενείς τα επίπεδα ομοκυστεΐνης είναι άνω από 100μολ/L και θρομβοεμβολικά επεισόδια αναπτύσσονται στα 50% των ασθενών προ της ηλικίας των 28 ετών [3]. Είναι σ' αυτούς τους ασθενείς που πρωτοαναγνωρίστηκε η σχέση ομοκυστεΐνης και αθηρωμάτωσης. Αρχικός ερευνητής της αιτιολογικής συσχέτισης ομοκυστεΐνης-αθηρωμάτωσης από το 1969 ήταν ο Kilmer McCully [4,5] και ακολούθησαν πολλοί άλλοι επιστήμονες με άνω από 12,000 εργασίες στα τελευταία 15 έτη [6,7]. Η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ υπερομοκυστιναιμίας και πρόωρης αθηρωμάτωσης δεν αμφισβητείται σήμερα. Εκείνο όμως που τονίζεται, είναι ότι μετά από μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης σε ασθενείς με ήπια αύξηση της ομοκυστεΐνης και εδραιωμένη αθηρωμάτωση, τα καρδιαγγειακά επεισόδια δεν φαίνονται να μειώνονται [8]. Αυτή η παρατήρηση σε μια πολυπαραγοντική νόσο όπως η αθηρωμάτωση δεν αναιρεί την αιτιολογική σχέση ομοκυστεΐνης και αθηρωμάτωσης.

Η ομοκυστεΐνη αδρανοποιείται μέσω δύο μεταβολικών οδών. Η πρώτη, μέσω της β-συνθετάσης της κυσταθειονίνης οδηγεί σε κυσταθειονίνη και κυστεΐνη και η δεύτερη και πλέον σημαντική, μέσω της συνθετάσης της μεθειονίνης, οδηγεί προς μεθειονίνη. Για την αντίδραση αυτή της αναμεθυλίωσης, απαιτείται η ύπαρξη μεθυλομάδων με κεντρική πηγή, το 5-μεθυλ τετραυδροφυλλικό, το οποίο απαιτεί για την ύπαρξη και ικανοποιητική παραγωγή του, λήψη ικανοποιητικών ποσοτήτων φυλλικού οξέος από την τροφή καθώς και φυσιολογική λειτουργία του ενζύμου MTHFR. Εξηγείται έτσι η πολύ στενή τριπλή σχέση μεταξύ ομοκυστεΐνης, φυλλικού οξέος και ενζύμου MTHFR. Σε ένδεια φυλλικού και με μειωμένη δράση του ενζύμου MTHFR, τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα αυξάνονται με όλα τα κακά συνεπακόλουθα. Το 1995 οι Frosst και συν [9] περιέγραψαν την μετάλλαξη C677T του ενζύμου MTHFR, η ομόζυγος μορφή της οπόας, 677TT, συνοδεύεται από σημαντική μείωση στο ~40% της αποδοτικότητας του ενζύμου με αποτέλεσμα σε πάρα πολλές μελέτες, την αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης αίματος, ιδιαίτερα όταν η διατροφική πρόσληψη φυλλικού είναι μειωμένη. Εξ ίσου σημαντική είναι επίσης η παρατήρηση ότι η σύνθετος, ετερόζυγος μετάλλαξη C677T/A1298C συνοδεύεται από επίσης σημαντική μείωση στο ~40% της λειτουργίας του ενζύμου MTHFR με επίσης ψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης, ιδιαίτερα επί χαμηλών επιπέδων φυλλικού [10,11].

Ως αποτέλεσμα, στα τελευταία 10 έτη πολλές εκατοντάδες επιστημονικών εργασιών έχουν συνδέσει αιτιολογικά τις 2 αυτές θρομβοφιλικές και αθηρωματικές μεταλλάξεις του ενζύμου MTHFR, τα επίπεδα του φυλλικού οξέος στο αίμα και την ομοκυστεΐνη αίματος με πολλαπλές παθολογικές καταστάσεις, όπως καρδιαγγειακά επεισόδια στα στεφανιαία αγγεία, καρωτίδες, περιφερειακά αγγεία και νεφρικές αρτηρίες με νεφροσκλήρυνση, φλεβικές εν τω βάθει θρομβώσεις, αναπτυξιακές ανωμαλίες του νευρωνωτιαίου σωλήνα, επιπλοκές στη αιμοκάθαρση και μετά από μεταμόσχευση νεφρού, νεοπλασία, κύηση, διαβήτης, ιδιοπαθής υπέρταση, κάπνισμα, εγκεφαλική λειτουργία στη τρίτη ηλικία κ.α. Στόχος του επιστημονικού αυτού σεμιναρίου είναι η συζήτηση της μεγάλης βιολογικής σημασίας της ομοκυστεΐνης, των μεταλλάξεων στο γονίδιο του ενζύμου MTHFR και φυλλικού σε ένα μεγάλο φάσμα παθοφυσιολογικών καταστάσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Carson NAJ & Neill D. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Ireland. Arch Dis Child 1962; 37: 505-513
2. Mudd SH, Finkelstein JD, Irreverre F, Laster L. Homocystinuria: an enzymatic defect. Science 1964; 143: 1443-1445
3. Mudd SH, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine β-synthase deficiency. Am J Hum Gen 1985; 37: 1-31
4. McCully KS. Vascular pathology of homocystinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. Am J Pathn. 1969; 56:111-128
5. McCully KS and Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. Atherosclerosis 1975; 22:215-227
6. Makris M. Review. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. Clin Lab Haem 2000; 22: 133-143
7. Kiousis NK. Folic acid and homocysteine. Their importance in Public Health. Paschalides Med Editions. 2002 Athens Greece
8. Bonaia KH, Njolstad I, Ueland PM et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 354: 1578-1588
9. Frosst P, Blom HJ, Milos R et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nature Genetics 1995; 10: 111-113
10. Lievers KJA, Godfried HJB, Verhoef P et al. A second common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and its relationship to MTHFR, enzyme activity, homocysteine and cardiovascular disease risk. J Mol Med 2001; 79: 522-528
11. Weisberg IS, Jacques PF, Selhub J et al. The 1298A>C polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): in vitro expression and association with homocysteine. Atherosclerosis 2001; 156: 409-415



2006-2007
www.ekony.org



ΕΛΛΗΝΙΚΟ
ΚΟΜΕΤΟ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ
& ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

EKONY

Οργάνωση - Γραμματεία

The **MASTERMIND** Group

Organizing your success

Αστροναυτών 7, 151 25 Μαρούσι
Τηλ.: 210 6827405, Fax: 210 6827409
e-mail: kalexandri@streamline.gr