

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2019 • Volume 18 • N. 1 (Estratto)

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

Iperomocisteinemia e Omocis Score: valutazione del rischio individuale. Report Hyperhomocysteinemia and Omocis Score: individual risk assessment. Report

L. Benatti¹, M. Nicoletti²

¹Medico di Medicina Generale - Azienda USL di Modena – Mirandola

²Farmacista – Krea Innovazione Srl – Milano

Abstract

This article describes the study carried out by a group of internal medicine physicians to highlight that hyperhomocysteinemia is a marker of clinical severity as well as the importance of early diagnosis to prevent disorders associated with it: increased risk of cardiovascular disease, neurodegenerative diseases (dementia and Alzheimer's disease, bone fragility, autoimmune diseases, renal insufficiency, diabetes). Data were collected using risk assessment forms, a score and a final score useful to support physicians in the prescription of targeted laboratory tests as well as to improve diagnostic management of patients. Data collection aimed to prevent or detect patients' condition as well as to improve patients' quality of life by reducing the risk of more expensive health interventions. However, the use of a complete dietary supplement such as Normocis 400®-Inpha Duemila Srl- is essential because it has been shown to reduce hyperhomocysteinemia much more than in patients treated with folic acid alone and to restore homocysteine to normal levels.

Riassunto

In questo articolo viene illustrato il lavoro di un gruppo di medici di medicina generale volto a evidenziare la gravità di elevati livelli ematici di omocisteina nel sangue e la necessità di diagnosticare in tempo l'iperomocisteinemia, per prevenire le condizioni morbose ad essa associate: aumento del rischio di malattia cardiovascolare, patologie neurodegenerative (demenza e malattia di Alzheimer, fragilità ossee, malattie autoimmuni, insufficienza renale, diabete). Attraverso schede di valutazione relative alle condizioni di rischio, un punteggio e uno score finale utili a supportare il medico nella prescrizione di mirati esami di laboratorio e giungere a una migliore gestione diagnostica e terapeutica del paziente, sono stati raccolti dati per prevenire o identificare la condizione in corso e migliorare la qualità della vita del paziente stesso, riducendo il rischio di interventi sanitari più costosi. È fondamentale tuttavia utilizzare un supplemento dietetico completo come il Normocis 400®-Inpha Duemila Srl- che ha consentito una riduzione dei livelli ematici di omocisteina significativamente più alta rispetto ai pazienti trattati con il solo acido folico e ha portato il valore ematico dell'omocisteina a rientrare nei parametri normali.

L'omocisteina è un aminoacido solforato che si forma nel nostro organismo a partire dalla metionina, aminoacido essenziale introdotto attraverso il consumo di carne, uova, latte e legumi. Il metabolismo dell'omocisteina è regolato dall'azione di specifici enzimi e di alcune vitamine presenti nel sangue, in particolare: B6, B12 e acido folico. Se il consumo di queste vitamine è insufficiente, l'omocisteina si accumula nel sangue e può provocare danni alle pareti vasali. L'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) considera fino a 10 $\mu\text{mol/l}$ e 13 $\mu\text{mol/l}$ rispettivamente per la donna e per l'uomo, un valore ematico normale di omocisteina; si parla di iperomocisteinemia quando si misurano concentrazioni di omocisteina nel sangue superiori a 13 $\mu\text{mol/l}$ negli uomini adulti, superiori a 10,1 $\mu\text{mol/l}$ per le donne e superiori a 11,3 $\mu\text{mol/l}$ nei ragazzi di età inferiore ai 14 anni. I fattori che determinano aumenti dei livelli plasmatici di omocisteina possono essere molteplici: dieta non equilibrata che comporta deficit vitaminico, dieta vegetariana o vegana, eccessi di fumo, di caffè e alcool; fattori fisiologici quali il sesso (maggiore predisposizione per gli uomini), l'invecchiamento, la riduzione della funzionalità renale e l'ipotiroidismo; fattori genetici con difetti a carico degli enzimi coinvolti nel metabolismo dell'omocisteina; farmaci quali gli inibitori della pompa protonica, gli antiepilettici, gli anticoncezionali orali, gli anti-Parkinson, il metotrexate, la metformina; ridotto assorbimento intestinale (es. celiachia e malattie infiammatorie); patologie renali (l'omocisteina viene infatti eliminata dall'organismo attraverso le urine). L'iperomocisteinemia è un nemico silente della salute: recenti studi hanno evidenziato che concentrazioni plasmatiche elevate di omocisteina sono correlate ad un aumento del rischio di malattia cardiovascolare, patologie neurodegenerative quali demenza e malattia di Alzheimer, fragilità ossee, malattie autoimmuni, insufficienza renale. Alla base del danno associato ad iperomocisteinemia vi è l'alterazione strutturale e funzionale dell'endotelio vascolare: l'omocisteina ad alti livelli, da un lato riduce la sintesi di ossido nitrico (NO) che è la più potente molecola ad azione vasodilatatoria prodotta dall'endotelio e, dall'altro, aumenta lo stress ossidativo, l'attivazione, l'adesione e l'aggregazione piastrinica, favorendo di conseguenza il rischio di trombosi. Mediante un'influenza diretta si verificano invece la formazione della placca aterosclerotica e la proliferazione delle cellule muscolari lisce, con conseguente danno endoteliale e ridotta elasticità del vaso. Questo perché l'omocisteina in eccesso forma il complesso omocisteina - tiolattone che, reagendo con le LDL (lipoproteine a bassa densità), forma un complesso insolubile LDL - tiolattone che viene fagocitato dai macrofagi che, incapaci di scinderlo, si trasformano in

cellule schiumose costituendo il "core" dell'ateroma. L'omocisteina in eccesso può anche comportarsi da radicale libero dell'ossigeno provocando: disfunzione endoteliale e poi necrosi delle cellule endoteliali con loro distacco dalla parete vasale; proliferazione delle cellule muscolari lisce con successiva fibrosi e fibrocalcificazione della parte vasale; ossidazione dei lipidi di membrana con perdita della funzionalità di queste strutture; ossidazione delle LDL che diventano fortemente aterogene. Livelli di omocisteina nel plasma superiori alla normalità sono associati a un rischio da 2 a 3 volte superiore per trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Allo stesso modo, un livello di omocisteina superiore a 14 $\mu\text{mol/l}$ raddoppia nelle persone con più di 60 anni il rischio della malattia di Alzheimer; diversi potenziali meccanismi sono stati proposti per spiegare le connessioni tra iperomocisteinemia e demenza, incluso lo stress ossidativo del reticolo endoplasmatico, la demetilazione e il danno cerebrovascolare. L'iperomocisteinemia sembra essere anche associata al diabete: la presenza di nefropatia diabetica si accompagna quasi sempre ad iperomocisteinemia e questo spiega, almeno in parte, l'elevato rischio cardiovascolare dei pazienti diabetici nefropatici. Livelli elevati di omocisteina sono stati registrati in soggetti con patologie autoimmuni quali LES, psoriasi, artrite reumatoide, facendo quindi pensare ad una correlazione tra le due. Anche con la gravidanza e con la menopausa l'omocisteina progressivamente potrebbe aumentare, determinando un aumento della probabilità di incorrere in un evento cardiovascolare. Sicuramente, ad oggi, le patologie cardiovascolari e cerebrovascolari sono tra tutte, sia nei paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo, un'importante causa di mortalità e morbidità, con enormi costi per la società in termini di consumo di risorse materiali ed umane. Nel 2015 le patologie cardiovascolari hanno causato quasi 240.000 decessi mentre, nel 2014, il morbo di Alzheimer e le altre tipologie di demenza sono state responsabili di circa 32.000 decessi. Sebbene la mortalità associata a tali condizioni sia oggi ridotta rispetto al passato, il numero di casi è aumentato. Considerando le malattie cardiovascolari, l'ictus e le demenze, ogni anno, in Italia, vengono spesi un totale di 105,528 miliardi di euro in spesa sanitaria, di cui 56,482 miliardi sono a carico del cittadino, il resto del SSN. È chiaro come la possibilità di attuare un metodo di prevenzione primario e secondario per le suddette condizioni morbose, attraverso il riconoscimento e la modifica dei fattori di rischio, rappresenti una strategia vantaggiosa per il singolo individuo e per l'intera comunità. Da molti anni, alla lista dei più noti fattori di rischio per patologie cardiovascolari e cerebrovascolari, quali fumo, ipertensione, obesità,

dislipidemie, è stata aggiunta l'iperomocisteinemia. La diagnosi di iperomocisteinemia può essere effettuata con un semplice ed economico esame di laboratorio, ossia con la misurazione dei livelli plasmatici di omocisteina totale su un campione di sangue venoso. Il costo massimo dell'esame è di 26,00 € circa che, se rapportato alla popolazione italiana totale over 18, rappresenta un investimento economico di 1,33 miliardi di euro contro i 105,528 miliardi utilizzati per le spese relative alle patologie cardiovascolari e cerebrovascolari sopra esaminate. Un semplice, rapido ed economico esame ematico che può migliorare l'impatto economico, ma soprattutto sociale, di importanti patologie. È ormai comprovato che l'assunzione di vitamine del gruppo B, e in particolar modo di B6, B12 e acido folico, diminuisca in modo significativo il valore plasmatico di omocisteina, riportandolo anche ai valori di riferimento consigliati. Tuttavia è fondamentale utilizzare un supplemento dietetico che sia qualitativamente completo, poiché la sola somministrazione di acido folico non è sufficiente a garantire un ripristino dei livelli ematici di omocisteina. Uno studio clinico ha confrontato l'efficacia della somministrazione di un nutraceutico combinato contenente 400 µg di folato (acido (6S)-5- metiltetraidrofolico), 3 mg di vitamina B6, 5 µg di vitamina B12, 2,4 mg di vitamina B2, 12,5 mg di zinco e 250 mg di betaina (Normocis 400®, Inpha Duemila Srl) verso l'integrazione con solo acido folico ad alto dosaggio (5 mg/die) in pazienti con ipertensione di grado I e iperomocisteinemia (HCys ≥15 µmol/l). Nei soggetti trattati per due mesi con una somministrazione giornaliera di Normocis 400®, si è avuta una riduzione dei livelli ematici di omocisteina da 21,5 ± 8,7 a 10,0 ± 1,7 µmol/l significativamente più alta rispetto ai pazienti trattati con il solo acido folico (da 22,6 ± 6,2 a 14,3 ± 2,8 µmol/l). Inoltre, nel 55,8% dei soggetti trattati con Normocis 400® il valore ematico dell'omocisteina è rientrato nei parametri normali, ossia inferiore a <10 µmol/l. Possiamo quindi affermare che, grazie all'utilizzo di un nutraceutico completo, è possibile ridurre i livelli ematici di omocisteina e controllare uno dei principali fattori di rischio associato a danno endoteliale.

A tal proposito, è stata condotta una *Consensus* tra medici di medicina generale con lo scopo di confermare ulteriormente l'importanza della gravità di elevati livelli ematici di omocisteina e della necessità di diagnosi precoce di iperomocisteinemia al fine di prevenire, in maniera primaria e secondaria, condizioni morbide associate ad essa. Durante l'incontro è stata sviluppata una scheda di valutazione per il paziente che prendesse in esame diverse condizioni associate al rischio di iperomocisteinemia

(vedi scheda). Attraverso la scheda sono stati valutati vari items, ai quali è dato un punteggio stabilito (da 0,5 a 3) in funzione della gravità e della correlazione biunivoca con l'iperomocisteinemia. Ogni punteggio va quindi sommato per ottenere uno score finale sopra il quale ai pazienti verrà consigliato l'esame ematico per l'omocisteina ed un eventuale trattamento.

Scopo finale dell'utilizzo della scheda di valutazione è quello di supportare il medico nella decisione di prescrivere mirati esami di laboratorio e quindi una migliore gestione diagnostica e terapeutica del paziente.

L'obiettivo è chiaro ed è necessario perseguirlo: raccogliere e utilizzare questi dati per prevenire o identificare precocemente una patologia in corso al fine di migliorare la qualità della vita del paziente presente e futura e ridurre così interventi sanitari più costosi.

OMOCIS SCORE			
SCHEDA D'INGRESSO PER LA PROFILASSI E IL TRATTAMENTO DELL'IPEROMOCISTEINEMIA			
COGNOME _____	NOME _____	DATA DI NASCITA ____/____/____	
VALUTAZIONE DEL RISCHIO INDIVIDUALE CORRELATO A IPEROMOCISTEINEMIA			
FATTORI DI RISCHIO			
Iperomocistinemia basale (≥13 µmol/l)	3	Fibrillazione atriale cronica e aritmie cardiache stabilizzate sotto terapia	2
Insufficienza renale GFR sotto i 30	3	Celiachia	2
Terapia con metformina (≥500 mg/die)	3	Iper-colesterolemia (LDL >160 mg/dl precedente all'utilizzo di statine)	2
Alzheimer, demenze e MCI (MMSE <25)	3	Alzheimer, demenze e MCI (MMSE 25-28)	2
Gravidanza e pre-gravidanza	3	Abuso tabagico (>20 sigarette/die)	1,5
Vasculopatia cerebrale (ictus, TIA, ostruzione carotidea >70%)	2,5	Dieta vegana o vegetariana	1,5
Afezioni cardiovascolari maggiori (tea, angioplastiche, bpac, protesi valvolari ed endovascolari) in prevenzione secondaria	2	Patologie reumatiche e autoimmuni	1,5
Terapia con PPI cronico (durata >3 mesi all'anno)	2	Vestibolopatia, acufeni e sindrome vertiginosa ricorrente	1,5
Parkinson	2	Insufficienza renale GFR tra 60-90 ml/min.	1
Complicanze vascolari da diabete mellito quali disfunzione erettile, piede diabetico, piaghe vascolari, neuropatia diabetica	2	Abuso tabagico (tra 10-20 sigarette/die)	1
Insufficienza renale GFR tra 30-59 ml/min.	2	Ipotiroidismo in trattamento sostitutivo (tiroxina >50 µg/die)	1
Morbo di Chron, RCU e sindrome da malassorbimento	2	Emicrania	0,5
SCORE INDIVIDUALE _____			
STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO			
≤ 1,5 = BASSO RISCHIO			
2-2,5 = RISCHIO MODERATO			
≥ 3 = ALTO RISCHIO			
TRATTAMENTO ADOTTATO			
DATA 1° CONTROLLO OMOCISTEINEMIA ____/____/____			
• Valore sierico omocisteina: _____			
DATA 2° CONTROLLO OMOCISTEINEMIA ____/____/____			
• Valore sierico omocisteina: _____			
Commento _____			

Bibliografia

- Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of nonsevere preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189: 391-394.
- Desouza C, Keebler M, McNamara DB, Fonseca V. Drugs affecting homocysteine metabolism. *Drugs* 2002;62:605-616.
- Herrmann M, Widmann T, Herrmann W. Homocysteine—a newly recognised risk factor for osteoporosis. *Clinical Chemical Laboratory Medicine* 2005;43: 1111-1117.
- Investigators HOPE Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;2006:1567-1577.
- Kamath AF, Chauhan AK, Kisucka J, Dole VS, Loscalzo J, Handy DE, Wagner DD. Elevated levels of homocysteine compromise blood-brain barrier integrity in mice. *Blood* 2006;107:591-593.
- Kumar A, Palfrey HA, Pathak R et al. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutr Metab (Lond)* 2017;14:78.
- Mazza A, Cicero AF, Ramazzina E et al. Nutraceutical approaches to homocysteine lowering in hypertensive subjects at low cardiovascular risk: a multicenter, randomized clinical trial. *J Biol Regul Homeost Agents* 2016;30 (3):921-927.
- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56:111.
- Meridiano Sanità-Le coordinate della salute. Rapporto 2018.
- Morita H, Kurihara H, Yoshida S et al. Diet-induced hyperhomocysteinemia exacerbates neointima formation in rat carotid arteries after balloon injury. *Circulation* 2001;103:133-139.
- Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology* 2003;2:425-428.
- Onomhaguan Ebesunun M, Odunayo Obajobi E. Elevated plasma homocysteine in type 2 diabetes mellitus: a risk factor for cardiovascular diseases. *Pan Afr Med J* 2012;12:48.
- Perna AF, Sepe I, Lanza D, Pollastro RM, De Santo NG, Ingrosso D. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure: alternative therapeutic strategies. *J Ren Nutr* 2012;22:191-194.
- Rothenbacher D, Fischer H, Hoffmeister A et al. Homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase genotype: association with risk of coronary heart disease and relation to inflammatory, hemostatic, and lipid parameters. *Atherosclerosis* 2002;162:193-200.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J. Plasma Homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346: 476-483.
- Stabler SP. Vitamins, homocysteine, and cognition. *Am J Clin Nutr* 2003;78: 359-360.
- Stühlinger MC, Tsao PS, Her J-H, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001;104:2569-2575.

Comitato Scientifico Editoriale

ALLEGRA C.
ALTAMURA C.
AMBROSIONI E.
BASSETTI M.
BELLIA V.

BIANCHI PORRO G.
CACCIAPUOTI F.
CAMANNI F.
CARRATÙ L.
CARRUS P.

CONCIA E.
CRINÒ L.
DAL PALÙ C.
DE GRANDIS D.
DI BIAGIO A.

ESPOSITO S.
FERRARA P.
LUISETTI M.
MALERBA M.
MANCINI M.

OLIVIERI D.
PUDDU P.
SCAGLIONE F.
SIRTORI C.
STERNIERI E.

TODESCO S.
VAIRA D.
VISCOLI C.

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2019 MEDIZIONI S.r.l. - Cod. 42/19 • Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma - tel. 06.81153040/06.40413168 - fax. 06.40419131 - medizioni@medizioni.it

Vol. 18 - n. 1/2019 - gennaio-aprile • Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002 • Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl - Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Estratto finito di stampare nel mese di giugno 2019