Il ruolo dell'omocisteina nelle ulcere

Dott. MariaStefania Bertone

Sezione di Riparazione Tessutale Cutanea
Clinica Dermatologica
Università degli Studi di Pisa

SIRTES

AZIENDA OSPEDALIERA PISANA

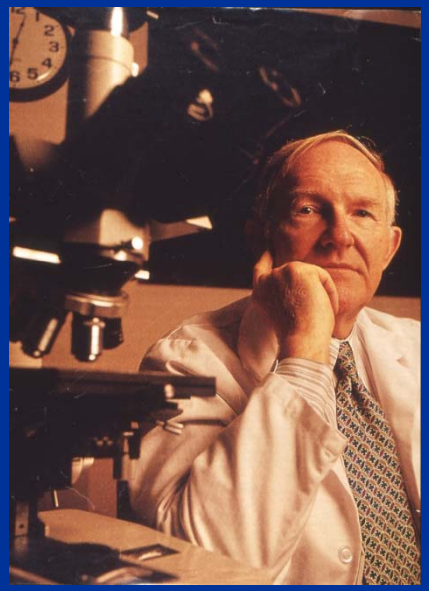
Omocisteina

- Le malattie cardiovascolari rappresentano la maggior causa di morbilità e mortalità nei paesi occidentali

- Negli ultimi anni molto interesse ha destato il possibile ruolo dell'omocisteina nel plasma nella patogenesi della malattia cardiovascolare e tromboembolica

Omocisteina

Nel 1969 Mc Cully per primo evidenziò la presenza di placche aterosclerotiche gravi in pazienti affetti da omocistinuria e ipotizzò l'esistenza di un collegamento patogenetico tra iperomocisteinemia e aterogenesi



Mc Cullly KS, Am J Pathol,1969

The Fall and Rise Of Kilmer McCully

Nearly 30 years ago, he came up with the theory

that homocysteine triggers heart disease, the nation's No. 1 cause of death. At last, the world is listening.

By Michelle Stacey

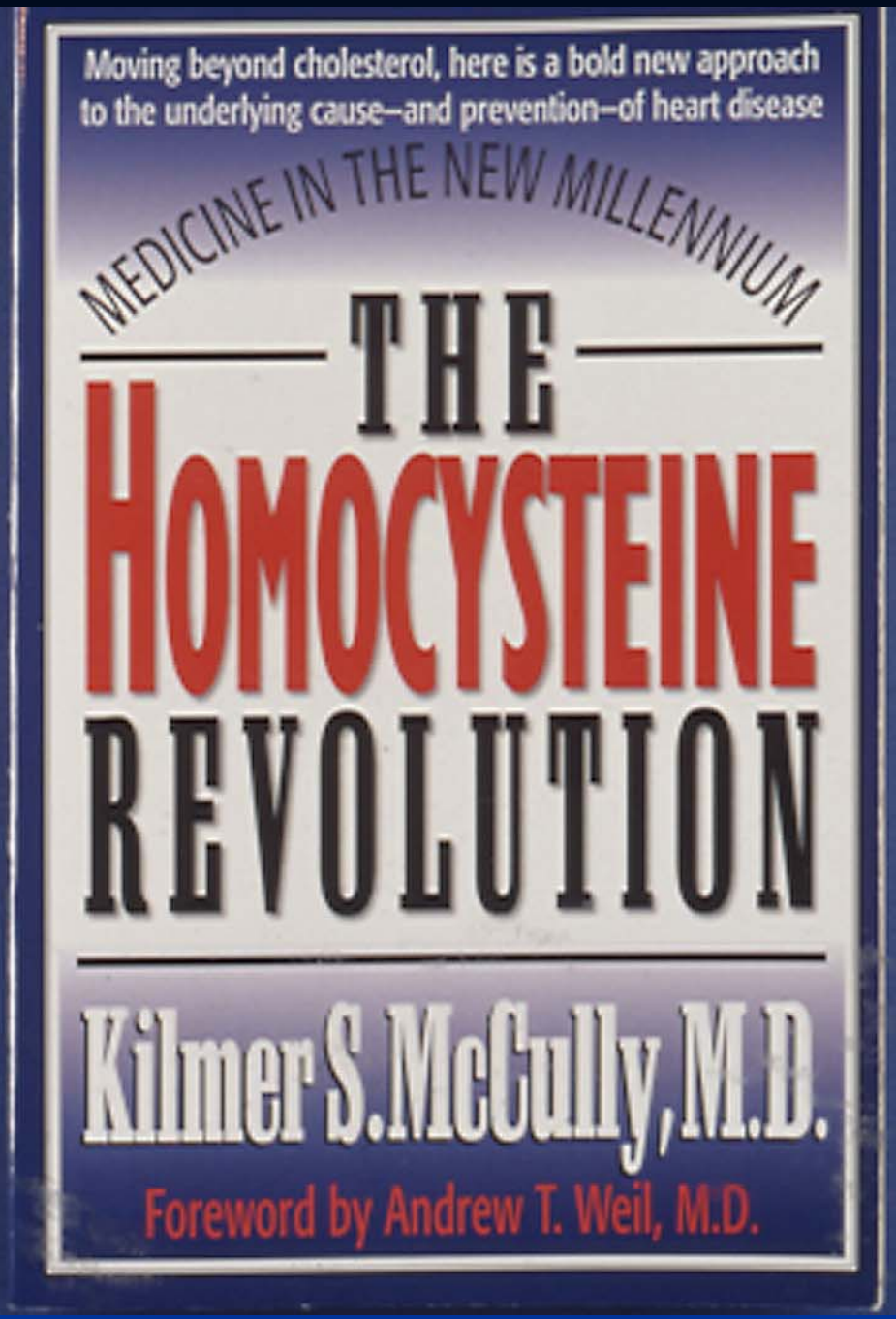
Mc Cully

Figlio di due insegnanti, Mc Cully è cresciuto in Colorado dopo essersi laureato all'Harvard College e all'Harvard Medical School ha iniziato una serie di ricerche scientifiche con borse di studio.

Mc Cully

- Fu molto incuriosito da due diversi casi di bambini con omocistinuria ,una rara malattia genetica in cui i livelli di omocisteina nel sangue sono troppo elevati.

- In ambedue i casi la causa di morte era grave aterosclerosi che normalmente si vede solo negli anziani.


Moving beyond cholesterol, here is a bold new approach to the underlying cause—and prevention—of heart disease
MEDICINE IN THE NEW MILLENNIUM
THE
HOMOCYSTEINE
REVOLUTION
Kilmer S. McCully, M.D.
Foreword by Andrew T. Weil, M.D.

Mc Cully

Ipotizzò l'esistenza di un collegamento tra l'omocisteina che danneggia direttamente le cellule e i tessuti delle arterie quasi nello stesso modo in cui si pensa lo faccia il colesterolo

Editorial Comment

Cholesterol Screening

The Saga Continues

John C. La Rosa, MD

Three years ago, the National Cholesterol Education Program (NCEP) provided recommendations for the detection, evaluation, and treatment of elevated blood cholesterol in adults.[1] These recommendations were formulated by a panel of experts after more than a year of deliberation. They are based on the use of a screening test for total blood cholesterol to select individuals for

vide a crude estimate of how these guidelines are likely to perform in detecting individuals at risk of coronary disease because of abnormal LDL or HDL levels. Not surprisingly, they perform less than perfectly.

In concert with NCEP recommendations,[1] Bush and Riedel[4] define those at risk as having either LDL levels greater than 160 mg/dl or HDL levels less than 35 mg/dl. Applying these criteria to the LRC popu-

BRIEF REPORT

NORMAL PLASMA CHOLESTEROL IN AN 88-YEAR-OLD MAN WHO EATS 25 EGGS A DAY

Mechanisms of Adaptation

FRED KERN, JR., M.D.

poor memory without other specific neurologic deficits. He had been given a diagnosis of Alzheimer's disease and was intermittently depressed. His general health had been excellent, without notable symptoms. He had mild constipation. His weight had been constant at 82 to 86 kg (height, 1.87 m). He had no history (according to the patient and his personal physician of 15 years) of heart disease, stroke, or kidney disease except for an episode of mild chest pain three years earlier. The only objective change at that time was transient depression of the ST segments and T waves in the lateral

Omocisteina

Nel 1976 Wilcken dimostrò che in pazienti coronaropatici si riscontrano livelli plasmatici elevati del disolfurocisteina-omocisteina dopo carico orale di metionina

Wilcken DEL, Wilcken B, J Clin Invest 1976

Omocisteina

E' stato calcolato in una metanalisi di 27 studi pubblicati prima del1994 che il rischio relativo di soggetti con iperomocisteinemia era del 95% per coronaropatia e per arteriopatia periferica

Boushey CJ, JAMA,1995

Omocisteina

- Un successivo studio multicentrico di 750 pazienti con vasculopatia e 800 controlli ha confermato che livelli progressivamente elevati di omocisteina si correlano ad un aumento graduale del rischio di aterotrombosi in modo simile a come avviene per altri fattori di rischio come il fumo e il colesterolo

- Effetto sinergico dell'omocisteinemia con il fumo e l'ipertensione arteriosa

Graham Im, JAMA 1997

Omocisteina

Studi trasversali hanno evidenziato l'esistenza di una relazione fra omocisteinemia e grado di aterosclerosi carotidea, coronarica e delle arterie periferiche

Omocisteina

In uno studio di 350 pazienti affetti da LES si è riscontrato un collegamento tra omocisteinemia e rischio di ictus cerebrale o trombosi arteriose

Petri M, Lancet 1996

Iperomocisteinemia e trombosi venosa

Nel 1994 Falcon ha dimostrato un'elevata prevalenza di iperomocisteinemia in pazienti con trombosi venosa in pazienti molto giovani, nei quali erano state escluse altre cause congenite o acquisite di trombofilia

Falcon CR et al.,Arterioscler Thromb,1994

Iperomocisteinemia

In questo studio e in altri successivi dimostrò che grazie all'utilizzo del test da carico con metionina era possibile identificare alterazioni anche lievi del metabolismo dell'omocisteina, che non sarebbero state evidenziate se si fosse ricorsi al solo dosaggio dell'omcisteina a digiuno

Omocisteina e Malformazioni congenite

Un apporto corretto di acido folico ,da solo o con altre vitamine,assunto durante il periodo periconcezionale (da qualche mese prima del concepimento fino a 2-3 mesi dopo) può ridurre di circa il 75% di encefalia e spina bifida

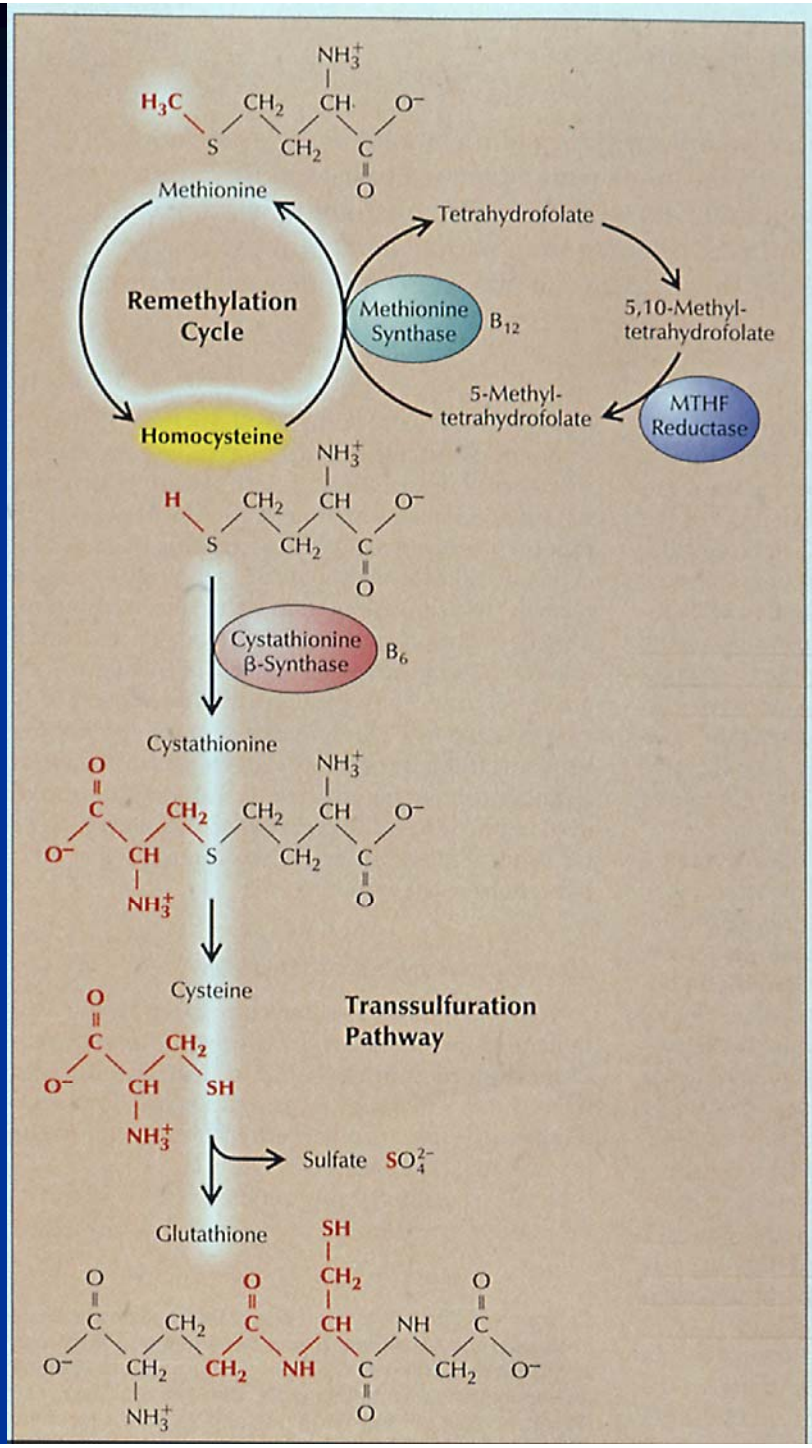
Shaw Lancet 1995

Iperomocisteinemia

- Non modificabili:stati patologici, terapie o condizioni acquisite
- Modificabili: tabagismo, eccessivo consumo di caffè ,alcolismo , dieta non equilibrata e inattività fisica

Metabolismo dell'omocisteina

È un derivato intermedio della via metabolica della metionina un amminoacido essenziale che, nel momento in cui è attivato ad S-adenosil-metionina, cede dei gruppi metili ad una serie di riceventi tra cui la creatina, gli ormoni steroidei, le basi puriniche di DNA e RNA venendo trasformato in omocisteina

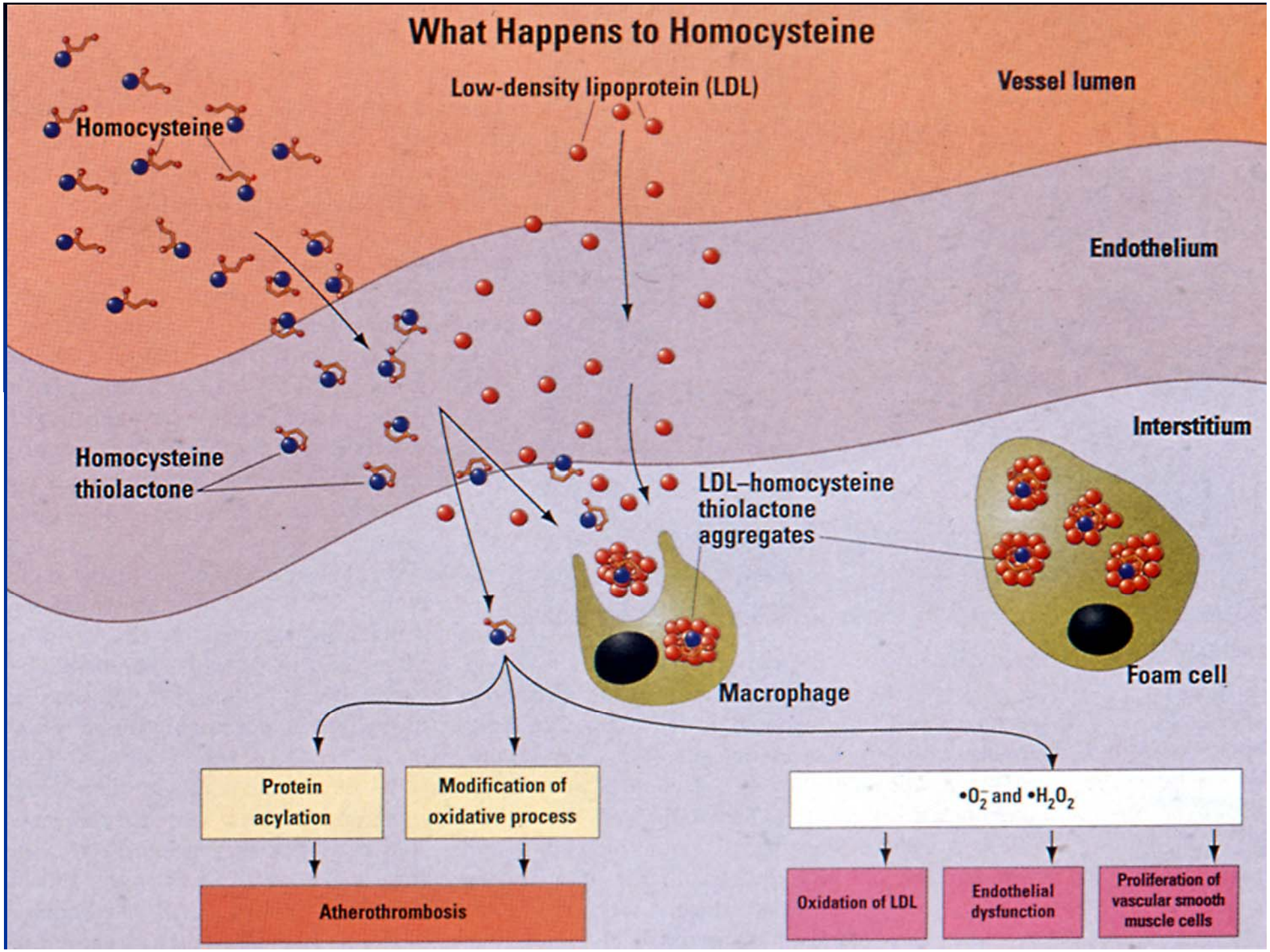

Methionine
Remethylation Cycle
Homocysteine
Tetrahydrofolate
Methionine Synthase
B_{12}
5,10-Methyl-tetrahydrofolate
5-Methyl-tetrahydrofolate
MTHF Reductase
Cystathionine β-Synthase
B_6
Cystathionine
Cysteine
Transsulfuration Pathway
Sulfate SO_4^{2-}
Glutathione

Metabolismo dell'omocisteina

Nel momento in cui si ha la saturazione delle vie metaboliche, l'omocisteina intracellulare in eccesso viene esportata nella circolazione ,dove si lega alle proteine plasmatiche o viene eliminata dal rene

Metabolismo dell'omocisteina

I folati svolgono un ruolo chiave nel metabolismo dell'omocisteina, fungendo da donatore di gruppi metilici per la rimetilazione a metionina, catalizzata dall' enzima metionina- sintetasi, che ha come cofattore la vitamina B12


What Happens to Homocysteine
Low-density lipoprotein (LDL)
Vessel lumen
Homocysteine
Endothelium
Interstitium
Homocysteine thiolactone
LDL–homocysteine thiolactone aggregates
Macrophage
Foam cell
Protein acylation
Modification of oxidative process
•O2⁻ and •H2O2
Atherothrombosis
Oxidation of LDL
Endothelial dysfunction
Proliferation of vascular smooth muscle cells

Misurazione dell'omocisteina

- La definizione dei valori di normalità della tHcy (omocisteina) plasmatica o serica a digiuno presenta aspetti ancora irrisolti
- Tanto maggiore è l'introduzione di metionina e quindi di carne con la dieta, tanto più alti saranno i livelli di tHcy
- I soggetti vegetariani con livelli normali o aumentati di folato possono presentare iperomocisteinemia per carenza di vitamina B12

Misurazione dell'omocisteina

- Inoltre come atteso sulla base della diversa massa muscolare i maschi hanno livelli di tHcy più alti delle femmine, per le quali giocano un ruolo anche i livelli ormonali di estrogeni e progestinici
- I livelli di tHcy aumentano con l'età
- Una riduzione del filtrato glomerulare anche se non associata a livelli patologici di creatininemia è causa di iperomocisteinemia
- L'ipotiroidismo e l'ipertensione si associano ad iperomocisteinemia
- Farmaci principalmente antiepilettici e diuretici causano innalzamento dei valori di tHcy

Laboratory Medicine®

Ideas and Practical Applications for Clinical Laboratory Professionals

Q&A
Vaginal Clue Cells
γ-Glutamyltransferase Level

CE Updates
Women's Health
Forensics

Scientific Communications
Dyslipidemia
Cross-Contamination of Red Blood Cell Unit Samples

Homocysteine *vs* Cholesterol

Competing Views, or a Unifying Explanation of Arteriosclerotic Cardiovascular Disease?

Test da carico di metionina

- Nel test al mattino a digiuno si ha si ha l'ingestione di 0,10 per ogni kg di peso corporeo di metionina, diluita in 200ml di succo di frutta: la concentrazione di omocisteina viene misurata dopo 2,4,6 e 8 ore dal carico di metionina e dall'esecuzione del prelievo

- Nell'adulto i valori normali sono tra 7 e 14 μmoli/L

- Si considerano elevati quelli superiori a 12 μmoli/L a digiuno e 38 μ moli/L dopo carico di metionina

Cause di iperomocisteinemia

Valori elevati (10-50 volte) si hanno in errori congeniti del metabolismo allo stato omozigote e in grado minore allo stato eterozigote:

- Deficit di cistationin-beta-sintasi(CBS)
- Deficit di 5-10- metilentetraidrofolatoreduttasi(MTHFR)
- Deficit di metionin –sintetasi,da carenza di vitamina B12
- In condizioni patologiche sono presenti elevati livelli di tHcy (nella psoriasi,nei tumori, da farmaci come methotrexate, anticonvulsivanti, l'azabarina e contraccettivi orali)

CLINICAL CHEMISTRY

Review Article

Hyperhomocysteinemia

An Emerging and Important Risk Factor for Thromboembolic and Cardiovascular Disease

SUSAN C. GUBA, MD,[1-3] LOUIS M. FINK, MD,[2,3] AND VIVIAN FONSECA, MD[1,3]

Homocysteine is an important contributing factor to thrombosis, vascular injury, and vascular disease. Mechanisms for homocysteine-induced vascular disease include alterations in coagulation as well as endothelial cell and vessel wall injury. Hyperhomocysteinemia (HH[e]) can occur when homocysteine metabolism is altered by mutations in enzymes responsible for homocysteine metabolism. Characterization of these mutations identifies patient groups at risk for vascular disease. Treatment of HH(e) consists of vitamins and raises the possibility that some forms of vascular disease may be easily, safely, and inexpensively treated. (Key words: Homocysteine; Cardiovascular disease; Methionine; Homocystinuria; Vitamins; Folate; Thromboembolism) Am J Clin Pathol 1996;105:709–722.

Meccanismi del danno vascolare

Il deposito di omocisteina sulla parete vasale risulta lesivo attraverso vari meccanismi:

1. Azione diretta sull'endotelio e sulla parete vasale con marcato effetto aterogeno
2. Azione sulle piastrine con aumento dell'adesività ed aggregabilità piastrinica
3. Azione sui fattori della coagulazione e sulle lipoproteine

Review

A Quantitative Assessment of Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease

Probable Benefits of Increasing Folic Acid Intakes

Carol J. Boushey, PhD, MPH, RD; Shirley A. A. Beresford, PhD; Gilbert S. Omenn, MD, PhD; Arno G. Motulsky, MD

Prevalence of Moderate Hyperhomocysteinemia in Patients with Early-Onset Venous and Arterial Occlusive Disease

Isabella Fermo, PhD; Silvana Vigano' D'Angelo, MD; Rita Paroni, PhD; Giuseppina Mazzola, PhD; Giliola Calori, MD; and Armando D'Angelo, MD

Homocysteinemia and livedoid vasculitis

Gillian E. Gibson, MD,[a] Hongzhe Li, PhD,[b] and Mark R. Pittelkow, MD[a]
Rochester, Minnesota

Terapia dell'Iperomocisteinemia

- Occorre un apporto di almeno 0,4 mg/die di folato (1-2 mg/die/os)
- Nel caso che la terapia con acido folico non sia sufficiente è utile l'aggiunta di vitamina B6 (10-25 mg/die) e 1mg/die di vitamina B12

Trattamento dell'iperomocisteinemia

- Nei soggetti con malattia cardiovascolare e con omocisteina basale < 12,5 μmol/L non dovrebbero essere prescritti folati ma piuttosto suggerire una dieta bilanciata e ricca di vegetali

- La somministrazione di folati si è dimostrata in grado di prevenire la riduzione della vasodilatazione flusso-mediata che si registra nei soggetti sottoposti a carico di metionina e di indurre la riduzione dei livelli plasmatici di omcisteina