

Le sostanze naturali utili per favorire il fisiologico controllo dei livelli di omocisteina



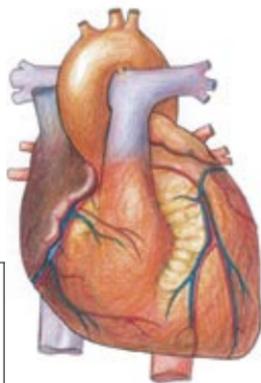
## «Aggiornamenti in Salute»



vuole essere una rivista che affronta in maniera critica e scientifica gli argomenti di Medicina Biointegrata cercando di fornire al medico un'informazione dettagliata e di separare i dati scientifici dalle asserzioni troppo approssimative che purtroppo spesso riguardano l'utilizzo di integratori e fitoterapici.

**Le sostanze naturali utili per favorire il fisiologico controllo dei livelli di omocisteina**

# Omocisteina e patologie cardiovascolari



Le malattie cardiovascolari sono la maggiore causa di morbilità e mortalità nei paesi occidentali.

I tradizionali fattori di rischio, come l'ipercolesterolemia, l'ipertensione, il diabete ed il fumo, non giustificano l'alta incidenza di queste patologie.

In alcuni soggetti il solo fattore di rischio evidente è una storia familiare di malattia cardiovascolare precoce, spesso senza una chiara predisposizione genetica.

Emerge quindi la necessità di identificare altri marcatori di rischio cardiovascolare che accrescano le nostre conoscenze sui meccanismi fisiopatologici della malattia e che permettano lo sviluppo di nuove misure preventive e terapeutiche.

Negli ultimi anni, molto interesse ha destato il possibile ruolo dell'aumento dell'omocisteina nel plasma nella patogenesi della malattia cardiovascolare e tromboembolica. Numerosi dati clinici, infatti, supportano l'iperomocisteinemia come fattore di rischio per infarto miocardico, ictus cerebrale, vasculopatia periferica e trombosi, mentre rilievi epidemiologici ne hanno evidenziato un'importanza superiore allo stesso colesterolo.

## IL PROCESSO DI METILAZIONE E L'OMOCISTEINA

Il processo di metilazione è importante per disintossicarci, per riparare il DNA danneggiato, per formare nuove cellule e per fabbricare ormoni.

Omocisteinemia ( $\mu\text{MOL/L}$ )	Mortalità: rischio relativo
9 – 14.9	1.9
15 – 19.9	2.8
$\geq 20$	4.5

Livelli plasmatici di Omocisteina e mortalità in pazienti con cardiopatia ischemica



La metilazione è un processo in cui un gruppo chimico denominato metile viene ceduto da una molecola, detta donatore di metile, ad un'altra. Il meccanismo è facilitato dai cosiddetti fattori di metilazione.

Donatori di metile sono la metionina (che si trova nelle proteine alimentari), la colina, la trimetilglicina e la S-adenosil-metionina; fattori di metilazione sono, invece, la vitamina B12, B6, l'acido folico e lo zinco.

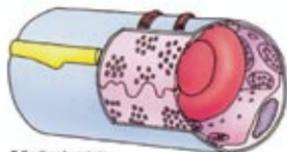
L'accumulo di omocisteina nel sangue ci segnala, dunque, che il processo di metilazione non sta funzionando a dovere. Donando infatti un metile, la metionina si converte in omocisteina che poi deve essere riconvertita in metionina accettando un metile. Se quest'ultima reazione non avviene per mancanza di donatori di metile e/o di fattori di metilazione l'omocisteina si accumula.

Un'alterazione del processo di metilazione è stato correlato con molte malattie: dal morbo di Alzheimer ai tumori ma in modo particolare con gli infarti e i problemi vascolari in genere.

L'omocisteina è uno dei fattori in grado di danneggiare le pareti arteriose; poiché il colesterolo si accumula sulle pareti delle arterie solo se queste sono state prima danneggiate, ne consegue che, abbassarne il livello ematico, non è poi così efficace in quanto il danno già sussiste. L'omocisteina, tra l'altro, innalza il fibrinogeno e induce la formazione di radicali liberi, aggravando ulteriormente il quadro.



A Capillare continuo



B Capillare fenestrato



C Capillare sinuoidale (discontinuo)

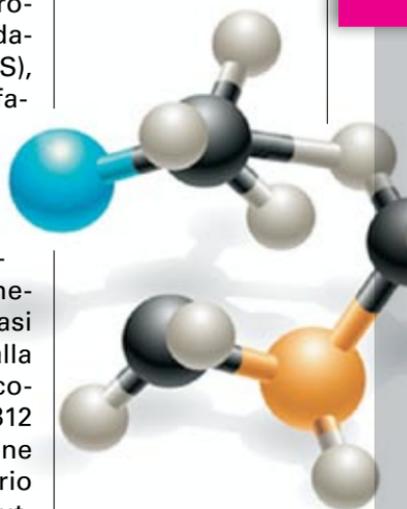
# OMOCISTEINA

## Struttura e metabolismo

L'omocisteina, come detto, è un derivato intermedio della via metabolica della metionina. È un aminoacido essenziale che, nel momento in cui è attivato ad S-adenosilmetionina, cede dei gruppi metili ad una serie di riceventi, tra cui la creatina, gli ormoni steroidei, le basi puriniche di DNA e RNA, trasformandosi in omocisteina.

L'omocisteina può essere, a sua volta, transsulfurata irreversibilmente in cistationina e quindi in cisteina, oppure, in carenza di metionina assunta con la dieta, rimetilata a metionina. Una serie di enzimi e di cofattori regolano queste vie metaboliche; per il processo di trans-sulfurazione, l'enzima fondamentale è la cistationina  $\beta$ -sintetasi (CBS), che necessita del cofattore piridossal-fosfato (PLP) (vitamina B6), mentre un numero maggiore di enzimi — e di cofattori — svolge un ruolo fondamentale nella rimetilazione della omocisteina. Il donatore di metile è in questo caso il 5-metil-tetraidrofolato (MTHF), a sua volta rigenerato dalla metilene tetraidrofolato riduttasi (MTHFR) e la reazione è catalizzata dalla metionina sintetasi che necessita, come cofattore, della transcobalamina (vitamina B12 metilata). Poiché la metionina sintetasi viene inattivata durante la reazione, è necessario l'intervento della metionina sintetasi riduttasi, riboflavinadipendente, per rigenerare metionina sintetasi attiva.

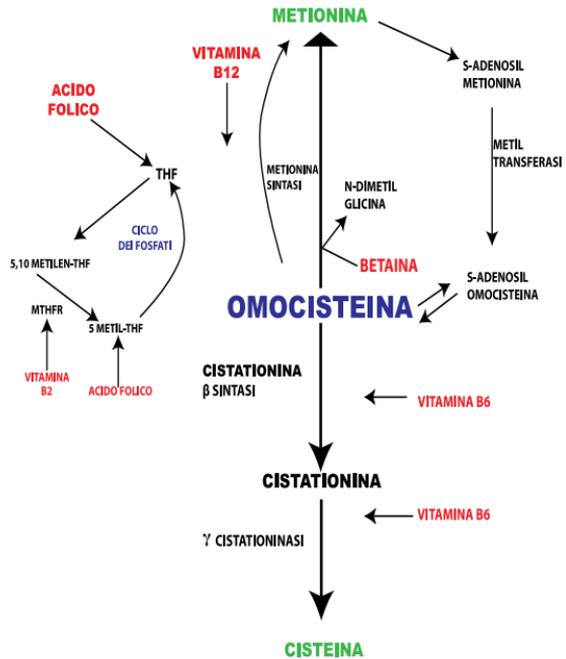
Una via alternativa di rimetilazione interessa la betaina, come donatore di metili, e l'enzima betaina-omocisteina metiltransferasi. Si pensa che la trans-sulfurazione della omoci-



## Metabolismo dell'omocisteina

MTHFR: metilene-tetraidrofolato reductasi  
THF: acido tetraidrofolico

In rosso sono indicati i nutrienti che partecipano al processo metabolico ed in verde i cataboliti finali



steina e la sua rimetilazione betaina-dipendente avvengono esclusivamente nel fegato, e che la via della rimetilazione, folato e vitamina B12 dipendente, sia l'unica trasformazione metabolica della omocisteina operante nei distretti cellulari periferici. 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, principalmente dal rene.

## MECCANISMI DEL DANNO VASCOLARE DA IPEROMOCISTEINEMIA

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 della adesività e aggregabilità piastrinica.



**3.** Azione sui fattori della coagulazione e sulle lipoproteine (riduzione dell'attività dell'antitrombina III, riduzione dell'attivazione della proteina C, attivazione del fattore VII, riduzione dell'attività del PTA, ossidazione delle LDL).

Come si è già detto, l'iperomocisteinemia costituisce un fattore di rischio cardiovascolare importante e indipendente: l'aumento della concentrazione plasmatica a digiuno dell'omocisteina, come dimostrato da una meta-analisi di 27 studi nel 1995, è associato ad un incremento del rischio di infarto acuto del miocardio.

Il danno e il rischio vascolare da iperomocisteinemia, analogamente alla ipercolesterolemia, sono gradualmente e continui e non esiste quindi cut-off discriminante il rischio dal non-rischio. Ammettendo l'esistenza di una relazione lineare tra livelli di omocisteina e rischio di coronaropatia si è calcolato che un incremento di  $5 \mu\text{MOL/L}$  di omocisteina causa un aumento del rischio di infarto al miocardio di 1,6 volte per gli uomini e di 1,8 volte per le donne; risultato analogo a quello ottenuto con un aumento di circa 20 mg di colesterolo plasmatico. Risultati analoghi sono segnalati per il circolo cerebrale e artero-venoso degli arti: in caso di iperomocisteinemia il rischio di ictus è aumentato di 2,5 volte, di 7 volte il rischio di arteriopatie periferiche e di 2,6 volte il rischio di trombosi venosa agli arti (soprattutto in persone giovani, sotto i 40 anni, e donne).

#### Cause di iperomocisteinemia

##### Deficit enzimatico e mutazioni

Cistationina B- sintetasi  
Metionina sintetasi  
Metilene-tetraidrofolato-reduktasi

##### Mutazioni della cobalamina

##### Deficit di vitamine

Folati  
Vit B6  
Vit B12

##### Aumentato consumo di metionina

##### Caratteristiche demografiche

Età  
Sesso maschile  
Tabagismo  
Inattività fisica  
Post-menopausa

##### Patologie croniche

Insufficienza renale  
LES  
Malattie iperproliferative  
Psoriasi grave  
Ipotiroidismo  
Diabete mellito  
Trapianto

##### Patologie in fase acuta

##### Farmaci

Agenti anticonvulsivi  
Antagonisti di folati (metotrexate)  
Antagonisti Vit B12  
Antagonisti Vit B6  
Farmaci che riducono il colesterolo (colestiramina, colestipolo, ac. Nicotinico)  
Diuretici tiazidici  
Ciclosporine

# LE SOSTANZE NATURALI utili per favorire il fisiologico controllo dei livelli di Omocisteina

In un organismo sano, l'omocisteina viene riciclata in metionina grazie sia all'attività dei cosiddetti fattori di metilazione (vit. B6, vit. B12 e acido folico), sia all'assunzione di donatori di metile alternativi alla metionina, come ad esempio la colina e la betaina (che si forma a partire dall'aminoacido glicina). Queste sostanze sono dunque indispensabili per impedire l'accumulo dell'omocisteina nelle arterie.

Quando tali nutrienti vengono a mancare, l'omocisteina non viene riciclata in metionina, si accumula nelle arterie e le danneggia costituendo la lesione di base che porterà alla formazione della placca.



# I FATTORI DI METILAZIONE

## ACIDO FOLICO VITAMINA B6 E B12

Una recente meta-analisi di 12 studi randomizzati ha definito l'effetto sui livelli di omocisteina della somministrazione di acido folico, vitamina B12 e vitamina B6. La somministrazione giornaliera di 0.5-5 mg di acido folico riduce del 25% i livelli di tHcy (omocisteina totale). L'associazione di acido folico e vitamina B12 (0.5 mg/die) porta ad una ulteriore riduzione del 7% della omocisteina circolante. Adeguate quantità di vitamina B6 convertono l'omocisteina che noi produciamo in cistatione, un importante disattivatore dei radicali liberi.

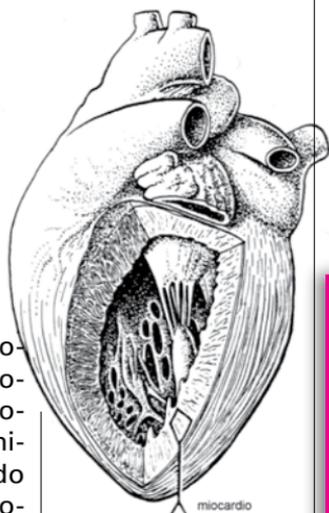
Da dati scientifici risulta che la supplementazione di acido folico è in grado di ridurre il rischio di ictus del 18-25%. Queste le conclusioni di una meta-analisi di 8 studi randomizzati.

Gli 8 studi comprendevano pazienti con condizioni preesistenti: uno studio con una storia di ictus, ed i rimanenti 7 con malattia coronarica, malattia renale ad ultimo stadio e displasia esofagea.

La riduzione generale del rischio di ictus è risultata significativa ( $RR=0,82$ ;  $p=0.045$ ).

Il rischio di ictus è risultato più basso in 7 di 8 studi clinici che hanno incluso individui con nessuna storia di ictus ( $RR=0,75$ ;  $p=0.002$ ).

Nelle analisi stratificate, che hanno compreso 16.841 uomini e donne, il beneficio della prevenzione primaria è risultato maggiore negli studi dove il trattamento è durato 3 anni o più ( $RR=0,71$ ;  $p=0.001$ ). Nei Paesi in cui





il grano non era rafforzato con acido folico, l'uso di quest'ultimo ha ridotto il rischio di ictus del 25% (RR=0,75; p=0.003). Tre studi clinici sono stati compiuti nei Paesi con rafforzamento del grano, 4 in Paesi senza ed 1 in un Paese con fortificazione parziale.

I livelli post-intervento di omocisteina hanno mostrato che una riduzione della concentrazione di omocisteina superiore del 20% è in grado di produrre una riduzione del 23% nel rischio relativo di ictus (RR=0,77; p=0.012).

L'evidenza riguardo all'efficacia della supplementazione con acido folico nella prevenzione

primaria versus la prevenzione secondaria dell'ictus non è risultata conclusiva.

L'analisi ha trovato che l'acido folico è in grado di ridurre il rischio di ictus nella prevenzione primaria.

In uno studio in cui i partecipanti avevano una storia di ictus, il rischio relativo è risultato vicino a 1.

Il dosaggio di acido folico nei gruppi di intervento variava da 0,5 mg/die a 15 mg/die.

La durata dell'intervento variava da 2 a 6 anni.

Fonte: The Lancet, 2007

### **Riduzione dell'omocisteinemia: trials clinici randomizzati in corso**

VISP (VITAMIN INTERVENTION FOR STROKE PREVENTION) – US

3600 pazienti arruolati con anamnesi positiva per STROKE o TIA

terapia: Folati 2,5 mg  
Vit. B6 25 mg vs folati 0,2 mg  
Vit. B6 1 mg

SEARCH (STUDY OF EFFECTIVENESS OF ADDITIONAL REDUCTION IN CHOLESTEROL AND HOMOCYSTEINE) – US (VITAMIN INTERVENTION FOR STROKE PREVENTION) – US

1200 pazienti arruolati con o senza patologia vascolare

terapia: Folati 2,5 mg  
Vit. B12 1 mg vs placebo con simvastatina 20 o 80 mg/die  
Vit. B12 1 mg vs placebo senza simvastatina 20 o 80 mg/die

# DONATORI DI METILE



## COLINA

La colina viene sintetizzata nell'organismo tramite l'interazione della vitamina B12 e dell'acido folico con l'aminoacido metionina; agisce come co-enzima nel metabolismo, allo stesso modo delle vitamine del complesso B.

Il fabbisogno giornaliero di questo elemento non è stato ancora stabilito. Secondo le dosi dietetiche consigliate, si calcola che una dieta media debba contenere dai 400 ai 900 milligrammi di colina al giorno.

Una carenza prolungata di colina può causare ipertensione arteriosa, degenerazione grassa del fegato, cirrosi epatica, ipertensione portale, arteriosclerosi e ateromatosi.

La colina è efficace nel ridurre l'ipertensione arteriosa e la sclerosi vascolare con un meccanismo antiaterogeno diretto sulla parete dei capillari; essendo un'emulsionante dei grassi e del colesterolo, la colina viene utilizzata per trattare l'aterosclerosi e la deposizione lipidica. Agisce anche sulla fibrosi perivasale intraepatica e quindi sull'ipertensione portale. Quando la colina (Tetrame-

tilcolina) cede un gruppo metilico diventa betaina.

## BETAINA

La betaina o Trimetilglicina (TMG), estratta dalle barbabietole da zucchero, è un potente agente metilante; essa svolge un ruolo importante soprattutto nel processo di detossificazione dell'omocisteina. Recenti studi americani hanno dimostrato il valore e l'efficacia della betaina come integratore alimentare in caso di iperomocisteinemia.

La betaina è stata ampiamente studiata, in prove cliniche condotte in Germania, in Italia ed in Francia, nel trattamento delle epatopatie indotte da alcool. Recenti studi hanno suggerito che la betaina può essere molto utile nell'approccio della steatosi epatica sia dislipemica che alcool-indotta.

Sin dal 1996 la betaina anidra (Trimetilglicina) è stata approvata dal NDA (New Drug Application); la dose raccomandata è di un grammo al giorno; in Italia, il Ministero della Salute, ha ritenuto opportuno stabilire la dose massima in 250 milligrammi/die.

# LE SOSTANZE ANTIOSSIDANTI



## INOSITOLO

L'inositolo è considerato un nutriente vitamino-simile, una sostanza essenziale per l'organismo, il quale è in grado di auto-produrlo e di andarlo ad affiancare poi a quello di origine alimentare. L'inositolo è attivo nelle membrane cellulari e agisce anche al livello del sistema nervoso, come messaggero. Efficace inoltre, nello stimolare la produzione di lecitina nell'organismo. I grassi vengono trasferiti dal fegato alle cellule con l'ausilio della lecitina; l'inositolo, quindi, contribuisce al metabolismo dei grassi e aiuta di conseguenza a tenere sotto controllo il tasso di colesterolo ematico e di omocisteinemia. In combinazione con la colina, impedisce l'indurimento dei grassi nelle arterie e protegge il fegato, i reni e il cuore. È stata inoltre convalidata la sua efficacia nella regolazione della fisiologica funzionalità delle cellule cerebrali.

## VITAMINA C

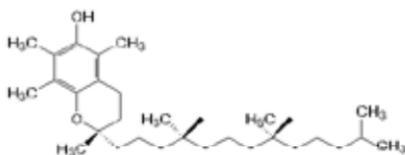
La vitamina C è il principale antiossidante dell'organismo. Quantità ottimali di vitamina C proteggono efficacemente il sistema cardiovascolare contro l'ossidazione biologica.

La vitamina C è anche un cofattore per una serie di enzimi importanti per un più efficiente metabolismo del colesterolo, dei trigliceridi e di altri fattori di rischio. La vitamina C è utile anche per la conversione dell'acido folico (vitamina B9) nel suo metabolita attivo, acido folinico, pertanto è criticamente necessaria, assieme all'acido folico, per mantenere sotto controllo i livelli di omocisteina.

## VITAMINA E, VITAMINA A

Le vitamine E ed A sono i principali antiossidanti liposolubili. Proteggono le membrane delle cellule del sistema cardiovascolare dai radicali liberi. Assunte in quantità ottimali, possono prevenire l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL).

Un effetto riscontrato della vitamina E è quello di limitare l'iperaggregabilità delle piastrine. La vitamina A, oltre alle note virtù sull'apparato visivo, svolge anche un ruolo preventivo sull'integrità delle mucose.



Vitamina E ( $\alpha$ -tocopherol)

# Bibliografia



1. Iperomocisteinemia: un nuovo fattore di rischio cardiovascolare: Salute Europa del 3/4/2001.
2. Iperomocisteinemia e aumentato rischio di demenza e malattia di Alzheimer: Seshadri S et al, N Engl J Med 2002; 346: 476-483 da "e-neurologia.it"; Il Sole 24 Ore: 14/2/2002;
3. L'iperomocisteinemia moderata come fattore di rischio atero-trombotico: Omocisteina e metionina - G. D'Angelo - "omeonet".
4. I livelli plasmatici di omocisteina come predittori di ristenosi dopo angioplastica coronarica - Schnyder G et al, Eur Heart J 2002; 23: 726-739 da "cardiologia.net"
5. Omocisteina e patogenesi delle malattie: Edda Serra, da climecicina.it - Pagine Nazionali (31/7/03).
6. Julianwhitaker's "How the Homocysteine/Heart disease Connection Was discovered" Health & Healin - August 1997.
7. John A. Man "New Life - Extension Breakthrough: TMG - 15" The Journal off the MegaHealth Society, Vol. 1 No. 4
8. Graham, IM et al. "Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease" JAMA, June 11, 1997; 277 (22): 1775-1776.
9. Reardan Dayton, and Adams, David G. Ltr from Orphan Medical, Incl, to FDA. 21 August, 1996.
10. Yetley, Elizabeth A. Ltr from FDA to Dayton Reardan, Ph. D., Orphan Medical, Inc. 3 January 1997.
11. McCully KS. Vascular pathology of steinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am JPathol 1969; 561: 11-28.
12. Mudd SH, Skovby R, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine-Beta-synthase deficiency. Am J Hum Genet 1985; 37: 1-31.
13. Davì G, Di Minno G, Coppola A, et al. Oxidative Stress and Platelet Activation in Homozygous Homocystinuria. Circulation 2001; 104: 1: 124.
14. Sebastio G, Sperandeo MT, Panico M, et al. The molecular basis of homocystinuria due to cystathionine-Betasynthase deficiency in Italian families and report of four novel mutations. Am J Hum Genet 1995; 56: 1324-33.
15. Coppola A, De Simone C, Coppola D, et al. Omocisteina, folati e patologia tromboembolica. Riv I Ost Gin 2004; 1: 13-19.
16. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet 1995;10: 111-3.
17. de Franchis R, Mancini FR D Angelo A, et al. Elevated total plasma homocysteine and 677->T mutation of 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene in



thrombotic vascular disease. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 262-4.

18. D Angelo A, Coppola A, Madonna P, et al. The role of vitamin B12 in fasting hyperhomocysteinemia and its interaction with the homozygous C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene. A casecontrol study of patients with early-onset thrombotic events. *Thromb Haemost* 2000; 83: 563-70.

19. De Franchis R, Fermo I, Mazzola G, et al. Contribution of the cystathionine beta-synthase gene (844ins68) polymorphism to the risk of early-onset venous and arterial occlusive disease and of fasting hyperhomocysteinemia. *Thromb Haemost* 2000; 84: 576-82.

20. Meyer K, Fredriksen A, Ueland PM. High-level multiplex genotyping of polymorphisms involved in folate or homocysteine metabolism by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Clin Chem* 2004; 50: 391-402.

21. Motulsky A. Nutritional ecogenetics: homocysteine-related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects and folic acid. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 17-20.

22. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277:1775-81.

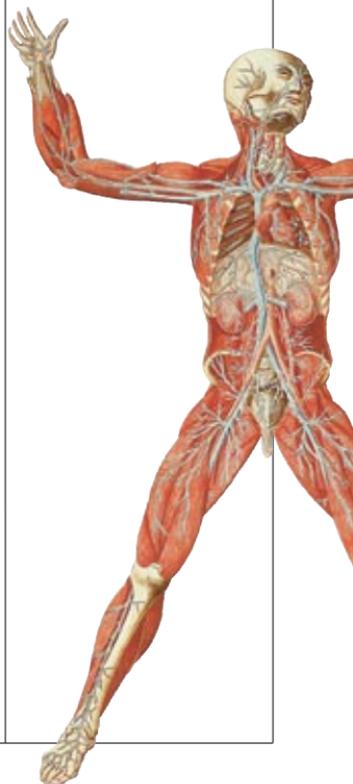
23. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.

24. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ et al. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis *Thromb Haemost* 1998; 80: 874-7.

25. Guttormsen AB, Ueland PM, Nesthus I, et al. Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomo-

cysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 2174-83.

26. Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA, et al. Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood* 2003; 101: 2483-8.



# omocystin

Omocystin è un'associazione di vitamine e sostanze note per favorire il controllo dei fisiologici livelli di omocisteina.

Contenuti medi			
Componenti	per Cpr	per 100 g	VNR
Colina	184,5 mg	21,7 mg	---
Betaina	125 mg	14,7 mg	---
Inositolo	50 mg	5,8 g	---
Vitamina C	30 mg	3,5 g	37,5%
Vitamina E	5 mg	0,6 g	41,6%
Vitamina B 6	1 mg	0,1 g	71,4%
Vitamina A	400 mcg	47 mg	50%
Acido folico	200 mcg	23,5 mg	100%
Vitamina B 12	1 mcg	0,12 mg	40%

VNR: Valore Nutritivo di Riferimento per dose pari a una compressa.

## FORMA FARMACEUTICA

compresse da 850 mg

## MODO D'USO

una o due compresse al dì o secondo parere medico.

## AVVERTENZE

non lasciare alla portata dei bambini al di sotto dei tre anni. Non superare le dosi consigliate. Conservare in luogo fresco e asciutto.

# omocystin



**OFFICINE NATURALI**

in natura rerum

Variante esterna, snc  
86091 Bagnoli del Trigno (IS)

Distribuito da: **BIOGROUP** Srl  
Variante esterna, snc  
86091 Bagnoli del Trigno (IS)  
Tel. 0874 870014 Fax 0874 870973  
[www.biogroup.it](http://www.biogroup.it) [info@biogroup.it](mailto:info@biogroup.it)