



Omocisteina: da moribonda a rediviva

Armando D'Angelo

Servizio di Coagulazione ed Unità Ricerca Trombosi
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

SISET XXIV Congresso Nazionale
Abano Terme 9-12 novembre 2016



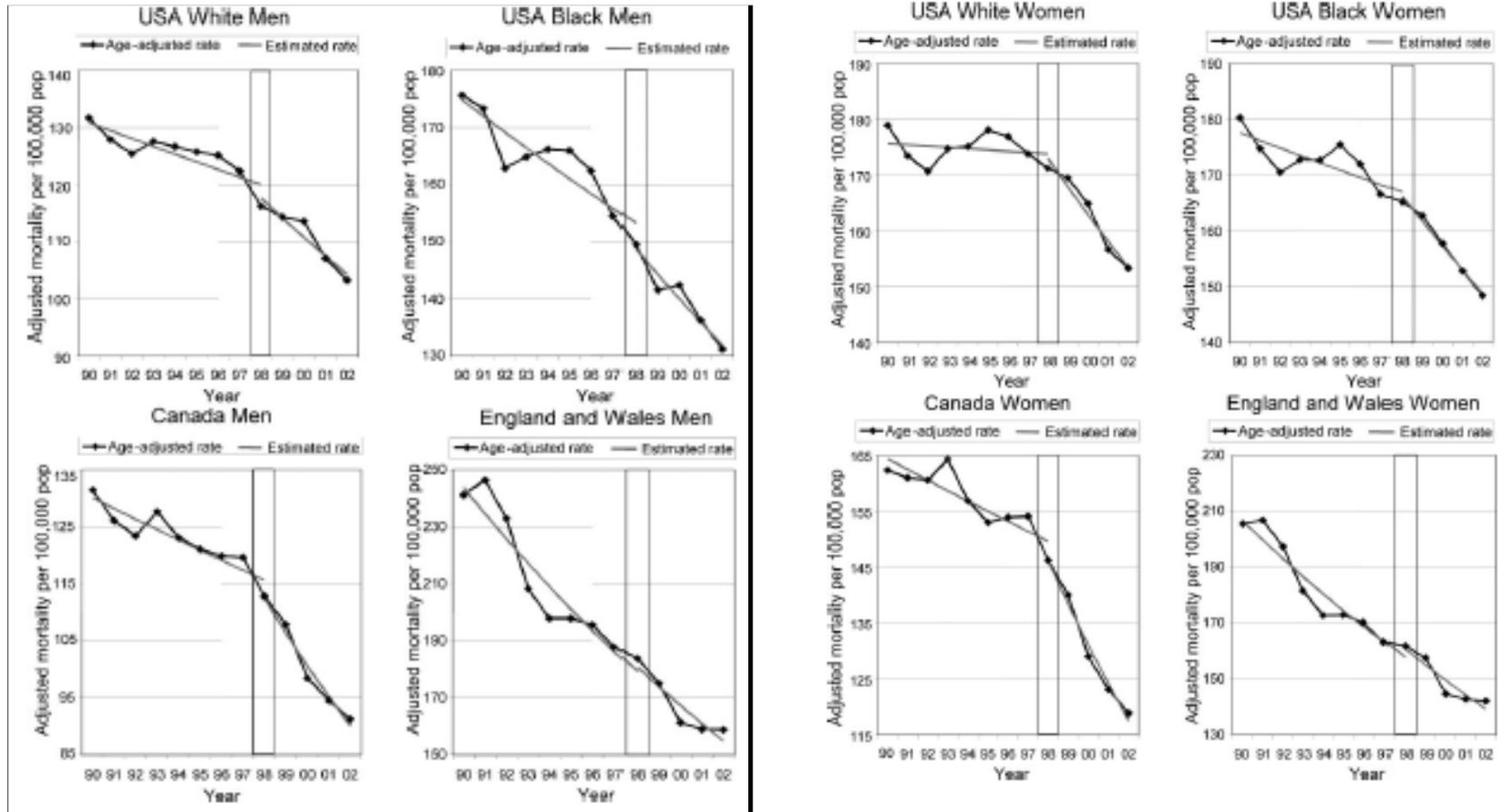


Folato e difetti del tubo neurale



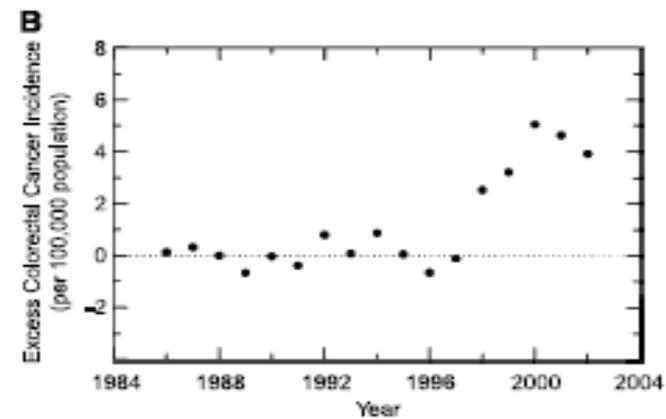
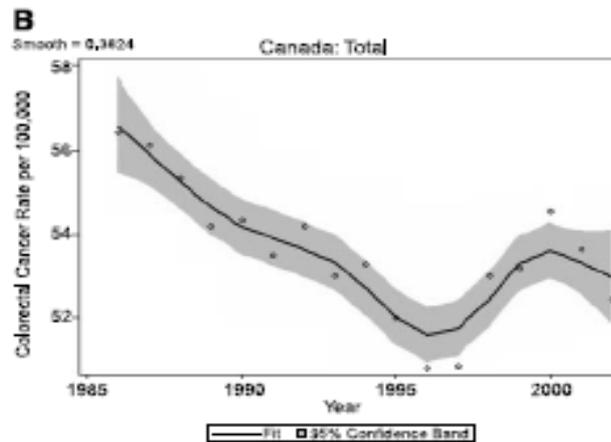
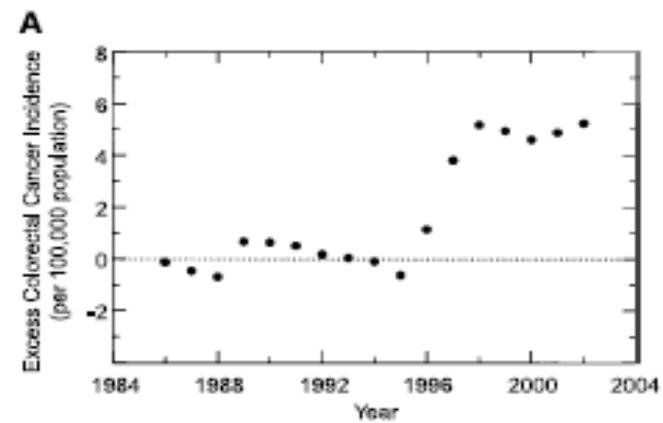
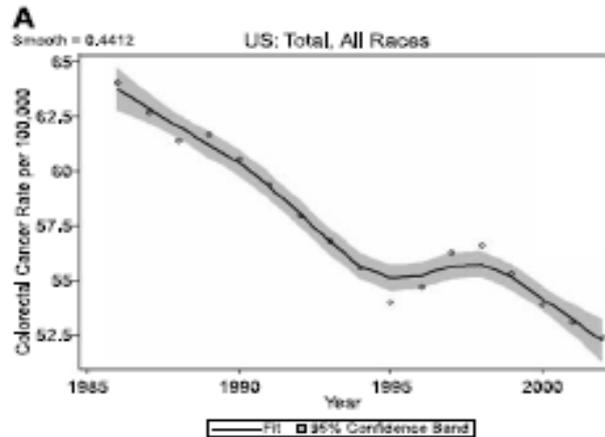
- 1991:** le donne che assumono acido folico prima del concepimento possono ridurre del 72% il rischio neonatale di difetto del tubo neurale (MRC Vitamin Study Research Group).
- 1992:** si raccomanda che tutte le donne in età fertile a rischio di gravidanza assumano 0.4 mg/die di acido folico (US Public Health Service).
- 1996:** fortificazione obbligatoria con acido folico di cereali, pane, riso e pasta (140 microg/100 mg di farina), essenzialmente completata nel 1998 (US FDA).
- 2013:** riduzione del 60% dei difetti del tubo neurale in Costa Rica e del 55% in Cile (Castillo-Lancelotti et al.)
- 2015:** in Europa nessuna variazione significativa nella prevalenza globale dei difetti del tubo neurale dal 1991 al 2011.

Cosa è avvenuto nel dopo fortificazione ?



Yang Q, et al. Circulation 2006; 113: 1335-43.

Cosa è avvenuto nel dopo fortificazione ?



Mason JB. Nutr Rev 2009; 67: 206-12.



Fortificare la farina in Europa?



Sì perché è acclarato che la fortificazione ridurrebbe di circa il 50% il rischio di DTN

L'evidenza attuale non dimostra associazione causale tra fortificazione e cancro

Dati ecologici indicano che la frequenza di tutti i cancri, di quello prostatico e di quello del colon-retto è diminuita negli USA dopo la fortificazione

(Mills & Dimopoulos, BMJ 2015)

No perché alti livelli di folato si associano (nell'anziano) a:

- più rapido declino cognitivo
- anemia + declino cognitivo

In Europa circa il 6-10% delle persone con 60 anni o più hanno un deficit di B12 ed un 20-30% hanno livelli marginali (148-221 pmol/l)

E il rischio di cancro ?

- MTHFR 677TT + alto folato
→ rischio aumentato

(Smith D et al, BMJ 2016)

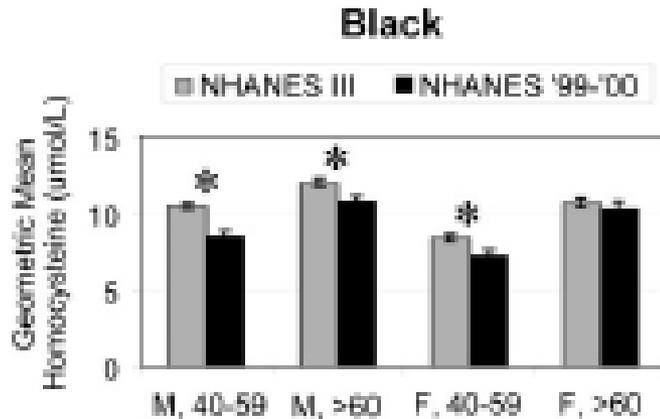
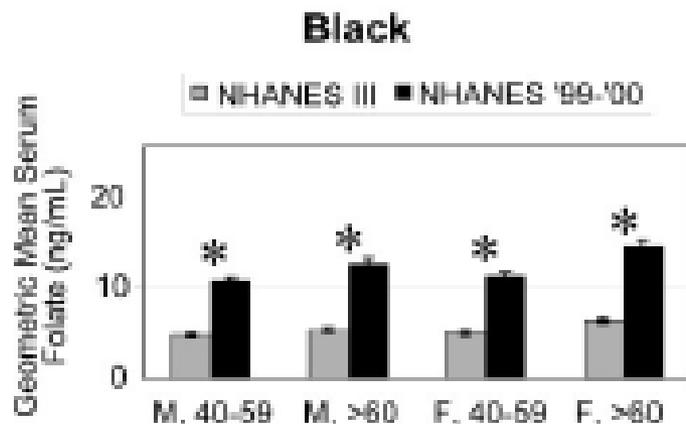
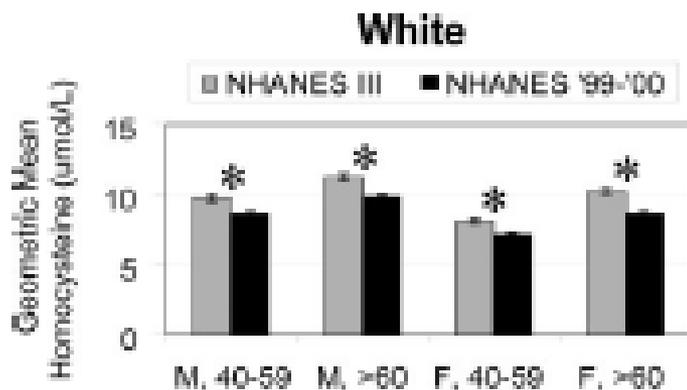
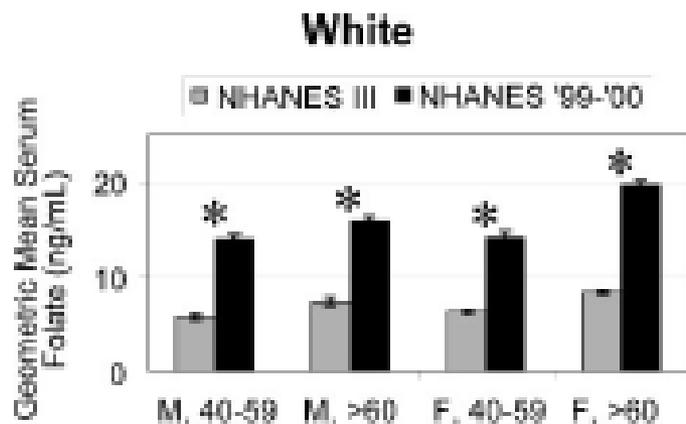


E l'omocisteina ?



- L'esistenza di una correlazione tra stato vitaminico e omocisteina è stata dimostrata per la prima volta da Kang et al, che hanno osservato una relazione inversa tra le concentrazioni plasmatiche di omocisteina e folati ([Am J Hum Genet 1988; 43: 414-21](#)), e nello stesso lavoro è stata descritta per la prima volta la variante termolabile della MTHFR, poi identificata con il polimorfismo 677TT del gene della MTHFR da Frosst et al nel 1995 ([Nat Genet 1995; 10: 111-3](#)).

Cosa è avvenuto nel dopo fortificazione ?



Folati

Omocisteina



Omocistinuria e aterotrombosi



- Come riportato da Larkin (**Lancet 1998; 352: 1364**), McCully ha per primo evidenziato la presenza postmortem di arterie che “assomigliavano a quelle di un anziano” in un ragazzo di 8 anni ed in un bimbo di 2 mesi affetti da omocistinuria .
- L’osservazione di lesioni aterosclerotiche estese in un terzo bambino con un difetto del metabolismo della cobalamina ha portato McCully ad ipotizzare un nesso patogenetico tra iperomocisteinemia ed aterogenesi dato che **l’aumento dei livelli di omocisteina era l’unica anomalia metabolica comune alle due patologie (Am J Pathol 1969; 56: 111-28)**.
- La probabilità di soffrire un evento tromboembolico a 15 anni è del 12% nell’omocistinuria classica responsiva alla B6-responsiva e del 27% in quella non responsiva (**Mudd et al, Am J Hum Genet 1985; 37: 1-31**).



Iperomocisteinemia e aterotrombosi



- I coniugi Wilcken hanno mostrato per la prima volta la presenza di iperomocisteinemia dopo carico di metionina, a parità di livelli di quest'ultima, in pazienti sotto i 50 anni d'età con cardiopatia ischemica (*J Clin Invest* 1976; 57: 1079-82).
- Eterozigosi per un difetto di CBS, diagnosticata tramite carico di metionina ed attività dell'enzima in colture di fibroblasti, veniva identificata in 7 di 25 pazienti con arteriopatia occlusiva periferica e 7 di 25 pazienti con malattia cerebrovascolare, contro una frequenza supposta nella popolazione generale non superiore ad 1:70 (*Boers et al, N Engl J Med* 1985; 313: 709-15).
- 253 eventi tromboembolici (51% venosi, 32% cerebrovascolari, 11% APO, 4% IMA) nel 25% di 629 tra genitori e nonni di ragazzi con omocistinuria classica (*Mudd et al, Am J Hum Genet* 1985; 37: 1-31).



Iperomocisteinemia e aterotrombosi



- Una meta-analisi di 27 studi pubblicati prima del 1994, la maggior parte dei quali caso-controllo, ha individuato un rischio relativo dell'iperomocisteinemia a digiuno o dopo carico di metionina, dopo aggiustamento per fattori di rischio noti, di 1.7 per la coronaropatia, di 2.5 per la malattia cerebrovascolare e di 6.8 per l'arteriopatia occlusiva periferica (**Boushey et al, JAMA 1995; 274: 1049-57**).
- Uno studio di 750 pazienti con vasculopatia e 800 controlli ha confermato un aumento graduale del rischio in funzione dei livelli di tHcy, a digiuno o dopo carico di metionina, indipendente da altri fattori quali fumo e ipercolesterolemia (**Graham et al, JAMA 1997; 277: 1775-81**).

Studi prospettici in soggetti apparentemente sani:

- 6 positivi per associazione indipendente tra rischio cardiovascolare e tHcy (**Stampfer et al, 1992; Perry et al, 1995; Arnesen et al, 1995; Stehouwer et al, 1996; Wald et al, 1998; Whincup et al, 1999**)
- 7 negativi/incerti (**Alfthan et al, 1994; Verhoef et al, 1994 & 1997; Chasan-Taber et al, 1996; Evans et al, 1997; Ubbink et al, 1998; Folsom et al, 1998**).



Iperomocisteinemia e aterotrombosi



Studi prospettici in soggetti sani anziani:

- 6 tutti positivi per eventi cardio- e cerebro-vascolari ed in alcuni casi per mortalità da qualsiasi causa (Stehouwer et al, 1998; Bots et al, 1999; Bostom et al, 1999a & 1999b; Ridker et al, 1999; Kark et al, 1999).

Studi prospettici in pazienti con:

- Cardiopatia ischemica (Nygard et al, 1997)
- LES (Petri et al, 1996)
- IR in dialisi (Bostom et al, 1997)
- Diabete tipo 2 (Stehouwer et al 1999; Hoogeveen et al, 2000)

tutti positivi per associazione



Approccio mendeliano



Metanalisi di MTHFR termolabile ed aterotrombosi:

- aumento del rischio conferito dalla variante TT superiore al 30% per la cardiopatia ischemica ed al 59% per l'ictus ischemico ([Wald et al, 2002](#)).
- aumento del rischio conferito dalla variante TT del 16% per la cardiopatia ischemica, con notevole eterogeneità geografica spiegata dall'interazione con i livelli di folato ([Klerk et al, 2002](#)).
- aumento del rischio conferito dalla variante TT del 14% per la cardiopatia ischemica, ma supportato dai soli dati provenienti da Medio Oriente e Giappone ([Lewis et al, 2005](#)).
- aumento del rischio conferito dalla variante TT del 26% per l'ictus ischemico ([Casas et al, 2005](#))



Iperomocisteinemia e TEV



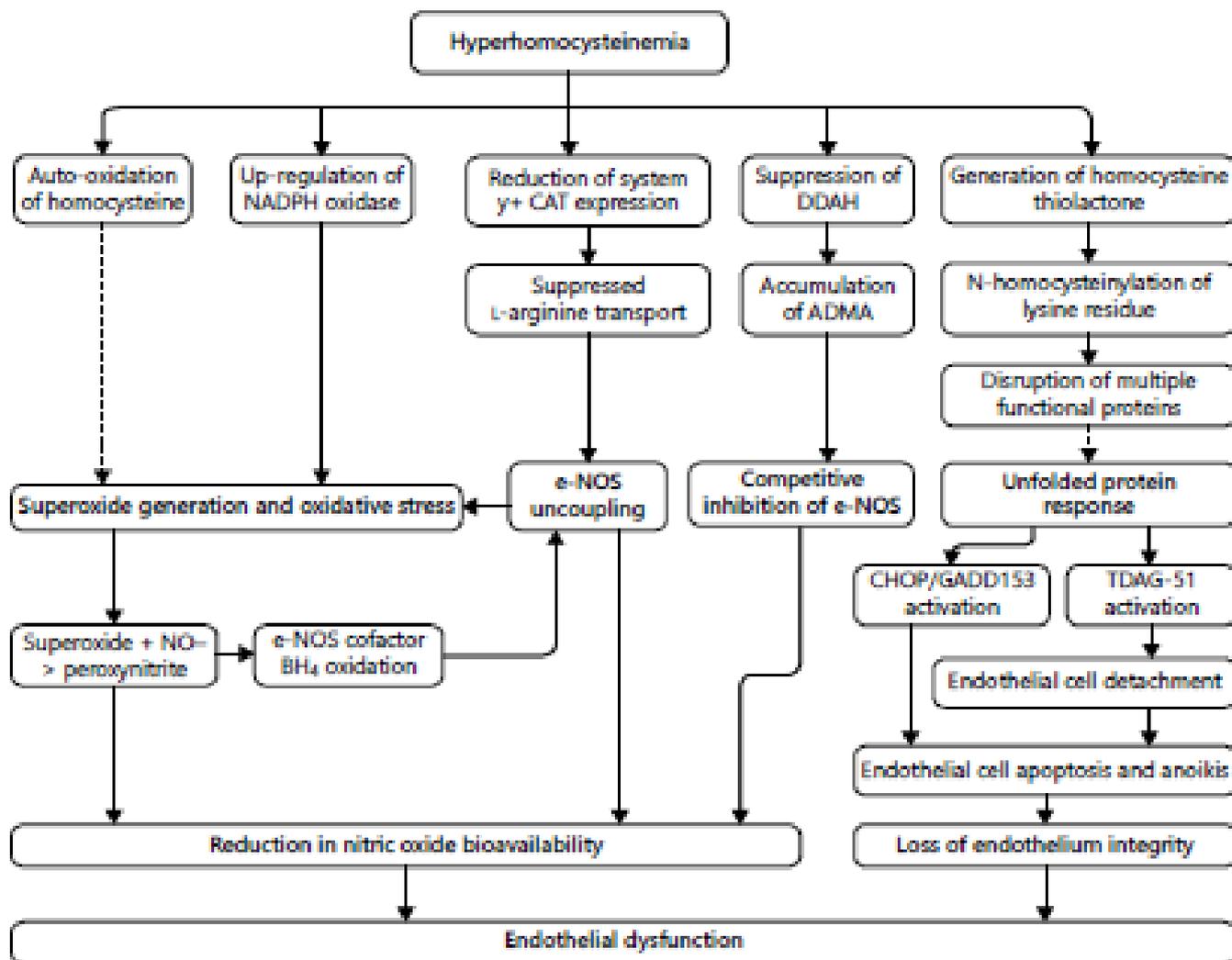
Studi trasversali caso-controllo positivi per primo evento TEV:

- Iperomocisteinemia a digiuno (Falcon et al, 1994; Amundsen et al, 1995; Den Heijer et al, 1996; Simioni et al, 1996)
- Dopo carico di metionina (Falcon et al, 1994)
- Insieme di Hhcy a digiuno e dopo carico di metionina (Fermo et al, 1995; den Heijer et al, 1995)
- Effetto soglia ? (den Heijer et al, 1995 & 1996)
- Studio prospettico con aumento del rischio di circa 3 volte (Ridker et al, 1997)

Rischio di recidiva di TEV (den Heijer et al, 1995 ; Eichinger et al, 1998)

2 metanalisi: rischio aumentato tra 2 e 3 volte, e maggiore nei pazienti con età inferiore a 60 anni (den Heijer et al, 1998; Ray, 1998)

Meccanismi





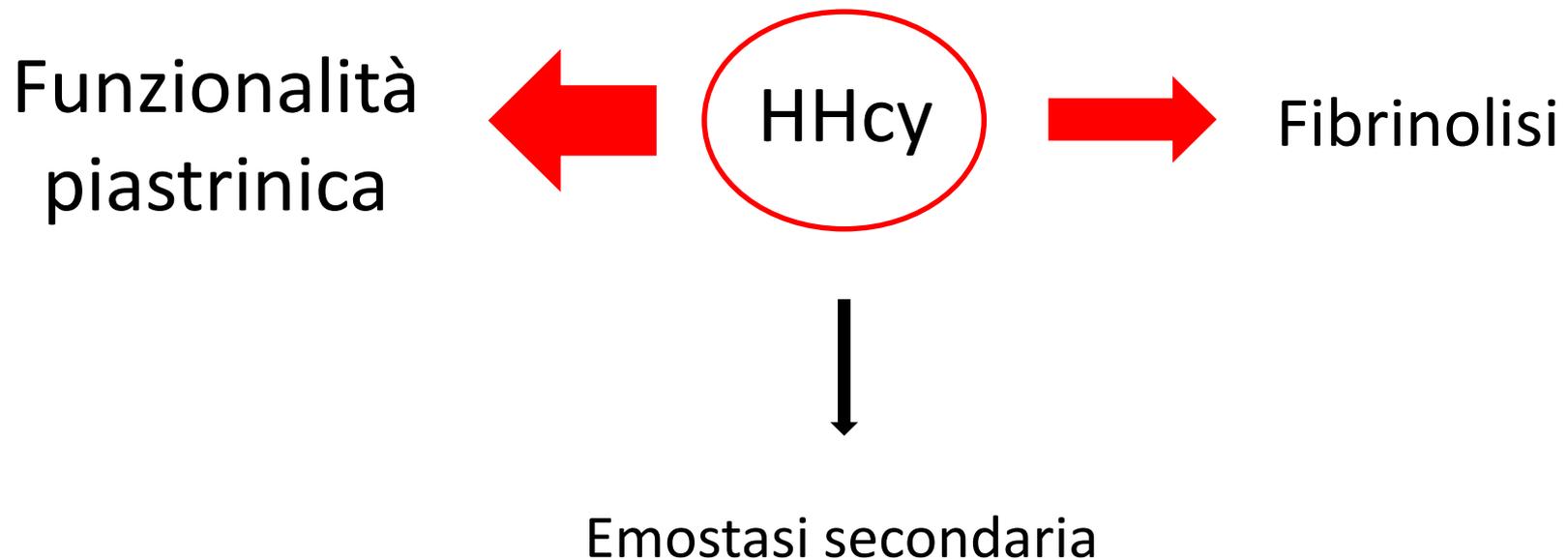
Meccanismi



- **Disfunzione endoteliale** (↑ NADPH ossidasi, NOX2; interferenza con il trasporto transmembranario di arginina; disaccoppiamento di e-NOS e produzione di perossinitrite; inibizione di DDAH-2 ed accumulo di ADMA)
- **Induzione di stress del reticolo endoplasmico endoteliale e della risposta alla errata conformazione proteica (UPR)**
- Omocisteina tiolattone ed **N-omocisteinilazione** proteica
- **S-omocisteinilazione**
- Induzione di infiammazione
- **Effetto protrombotico**

Meccanismi

- Effetto protrombotico



Studi randomizzati d'intervento

	N	Età (anni)	Fortificazione	Patologia di base	Durata (mesi)	% ASA	B9 (mg/die)	B12 (mg/die)	B6 (mg/die)	Riduzione % tHcy
Linxian	3318	54.0	No	DE	72	NR	0.8	0.02	6	NR
CHAOS-2	1882	NR	No	CI	20	NR	5.0	-	-	13.4
VISP	3680	66.4	Si	Ictus	24	52	2.5	0.4	25	17.2
NORVIT	3749	63.1	No	IMA	36	90	0.8	0.4	40	29.0
HOPE-2	5522	68.9	Si	CV	60	80	2.5	1.0	50	26.2
HOST	2056	20-56	Si	IRC	32	40	40	2.0	100	25.8
WAFACS	5442	62.8	Si	CV	88	51	2.5	1.0	50	18.5
WENBIT	3096	61.7	No	CI sospetta	38	90	0.8	0.4	40	30.0
VITATOPS	8164	62.6	Parziale	I/AIT	41	81	2.0	0.5	25	26.6
Wrone et al	510	60.2	Si	IRC	24	NR	5.0/15.0	-	-	10.9
ASFAST	315	56.0	Si	IRC	43	22	15.0	-	-	17.4
Goes 1	593	65.2	No	CI	43	NR	0.5	-	-	18.0

Studi randomizzati d'intervento

	N	Età (anni)	Fortificazione	Patologia di base	Durata (mesi)	% ASA	B9 (mg/die)	B12 (mg/die)	B6 (mg/die)	Riduzione % tHcy
Goes 2	593	65.2	No	CI	60	NR	0.5	-	-	18.0
Swiss Heart	553	62.6	No	CI	6	94	1.0	0.4	10	34.4
SEARCH	12064	64.2	No	CI	84	91	2.0	1.0	-	28.0
Lange et al	636	61.3	No	CI	6	100	1.2	0.6	48	26.2
DIVINE	238	60.4	Si	IRC*	32	62	2.5	1.0	25	14.2
Righetti et al	88	64.5	No	IRC	29	NR	5.0	-	-	39.4
BVAIT	506	61.4	Si	No	37	NR	5.0	0.4	50	7.4
FOLARDA**	283	59	No	IMA	12	69	5.0	-	-	NR
SU.FOLOM3	2501	60.9	No	CV	54	93	0.56***	0.02	3	15.9
PHS II	14641	64.3	Si	No#	134	76	0.8	0.02	6	NR
Heinz et al	650	61.0	No	IRC	25	NR	5.0##	0.05	1	34.5

Studi randomizzati d'intervento

	N	Età (anni)	Fortificazione	% ASA	Riduzione % tHcy	RR IMA (95% I.C.)	RR Ictus (95% I.C.)	RR Mortalità (95% I.C.)
LInxian	3318	54.0	No	NR	NR	-	0.63 (0.37-1.07)	0.93 (0.75-1.16)
CHAOS-2	1882	NR	No	NR	13.4	1.91 (0.96-3.82)	NR	NR
VISP	3680	66.4	Si	52	17.2	0.90 (0.66-1.20)	1.04 (0.84-1.29)	0.86 (0.66-1.11)
NORVIT	3749	63.1	No	90	29.0	1.10 (0.94-1.29)	0.88 (0.57-1.37)	1.04 (0.83-1.31)
HOPE-2	5522	68.9	Si	80	26.2	0.98 (0.85-1.13)	0.76 (0.59-0.96)	0.99 (0.88-1.11)
HOST	2056	20-56	Si	40	25.8	0.86 (0.67-1.08)	0.90 (0.58-1.40)	1.04 (0.91-1.18)
WAFACS	5442	62.8	Si	51	18.5	0.88 (0.63-1.22)	1.14 (0.83-1.57)	0.98 (0.83-1.15)
WENBIT	3096	61.7	No	90	30.0	1.10 (0.83-1.46)	0.85 (0.50-1.44)	1.13 (0.76-1.69)
VITATOPS	8164	62.6	Parziale	81	26.6	1.03 (0.80-1.33)	0.92 (0.81-1.06)	0.97 (0.87-1.07)
Wrone et al	510	60.2	Si	NR	10.9	1.11	1.18	1.01
ASFAST	315	56.0	Si	22	17.4	0.89 (0.52-1.53)		
Goes 1	593	65.2	No	NR	18.0	0.73 (0.17-3.24)	-	0.84 (0.39-1.78)

Studi randomizzati d'intervento

	N	Età (anni)	Fortificazione	% ASA	Riduzione % tHcy	RR IMA (95% I.C.)	RR Ictus (95% I.C.)	RR Mortalità (95% I.C.)
Goes 2	593	65.2	No	NR	18.0		0.85 (0.56-1.31)	
Swiss Heart	553	62.6	No	94	34.4	0.57 (0.27-1.42)	-	0.52 (0.21-1.56)
SEARCH	12064	64.2	No	91	28.0	1.00 (0.88-1.14)	0.97 (0.82-1.14)	1.03 (0.95-1.12)
Lange et al	636	61.3	No	100	26.2	3.06		0.77
DIVINE	238	60.4	Si	62	14.2	2.10 (0.60-6.90)	6.60 (0.80-54.4)	1.2 (0.40-3.60)
Righetti et al	88	64.5	No	NR	39.4		0.42	-
BVAIT	506	61.4	Si	NR	7.4	0.98 (0.14-6.87)	0.20 (0.01-4.04)	0.20 (0.01-4.04)
FOLARDA**	283	59	No	69	NR	0.82 (0.33-2.01)	3.06 (0.13-74.6)	0.88 (0.30-2.54)
SU.FOLOM3	2501	60.9	No	93	15.9	0.89 (0.54-1.46)	0.57 (0.33-0.97)	1.55 (1.07-2.25)
PHS II	14641	64.3	Si	76	NR	0.93 (0.80-1.09)	1.06 (0.91-1.23)	0.94 (0.88-1.02)
Heinz et al	650	61.0	No	NR	34.5	1.00 (0.53-1.88)	0.73 (0.33-1.60)	1.13 (0.85-1.50)



Metanalisi degli studi di intervento



Prevenzione ictus

- beneficio della supplementazione vitaminica, con una riduzione relativa del rischio compresa tra il 25% ed il 29% sostanzialmente limitata agli studi fatti in paesi senza fortificazione, con una riduzione di tHcy superiore al 20%, di durata superiore ai 36 mesi, e per quelli fatti in pazienti senza storia di ictus all'arruolamento ([Wang et al 2007](#)).

Prevenzione di infarto ictus e mortalità da qualsiasi causa

- Nessun beneficio ([Bazzano, 2009](#))
- Nessun beneficio entro i 5 anni di somministrazione nonostante una riduzione media del 25% della tHcy ([Clarke et al, 2010](#))

Ma andiamo a elucubrare sui dati... (si elucubricchia, si elucubricchia)



Influenza della fortificazione nella relazione tra MTHFR, tHcy ed ictus (Holmes et al, 2011)



Suddividendo 237 studi prospettici condotti in diversi paesi in 59995 soggetti senza malattia cardio- e/o cerebro-vascolare con dati inerenti il genotipo di MTHFR, i livelli basali di tHcy, e l'occorrenza di ictus (20885 eventi, in larga prevalenza ischemici) in 5 categorie basate sul supposto stato dei livelli circolanti di folato in relazione alle politiche di fortificazione dei vari paesi, **la variante termolabile si associa ad un aumento di 3.12 micromol/l negli studi condotti in regioni con bassi folati (Asia), ma di solo 0.13 micromol/l in regioni con fortificazione (America, Australia, e Nuova Zelanda), con aumenti intermedi in paesi con stato intermedio dei folati (Europa).**

Analogamente, l'aumento della probabilità di ictus associato alla variante termolabile è del 68% (IC 44-97%) in Asia, ma non significativo (3%) dove è in atto la fortificazione, (Holmes et al, 2011).



Influenza della fortificazione nella relazione tra MTHFR, tHcy ed ictus (Holmes et al, 2011)



La meta-analisi di 13 studi di intervento polivitaminico condotti in regioni in cui lo stato presunto dei folati era basso (Goes; WENBIT; NORVIT), intermedio/misto (Righetti et al, 2006; SEARCH; HOPE-2) ed alto (ASFAST; Wrone et al, 2004; WAFACS; VISP; HOST), con l'aggiunta dello studio VITATOPS (misto, condotto in pazienti con ictus ischemico o AIT recenti, 2010) e di uno studio condotto in pazienti con nefropatia diabetica (alto, DIVINE, House et al, 2010), per un totale di 45549 pazienti, 2314 ictus e 269 AIT, **non mostra una significativa riduzione del rischio di ictus** (RR 0.94, IC 0.85-1.04), un dato in linea con quanto predetto per lo stesso grado di riduzione dei livelli di tHcy dai 13 ampi studi genetici in popolazioni con simile stato presunto di folati (RR 1.00, IC 0.90-1.11).

Solo un'ampio studio condotto in Asia può offrire la possibilità di verificare il vantaggio della supplementazione polivitaminica e di stabilire il nesso causale tra MTHFR termolabile ed ictus, mediato dall'iperomocisteinemia.



Influenza del trattamento con ASA nella relazione tra MTHFR, tHcy ed ictus



Meta-analisi di 14 studi: la riduzione del rischio di cardiopatia ischemica conferita dal trattamento polivitaminico è superiore nei 5 studi (ASFAST, HOST, WAFACS, DIVINE, HOPE-2) con la minore prevalenza di trattamento antiplastrinico – in media **circa il 60% dei pazienti** – (RR 0.93), che nei 5 con la più alta prevalenza (NORVIT; WENBIT; SEARCH; Swiss Heart, Schnyder et al, 2002; Lange et al, 2004) – in media **circa il 91% dei pazienti** (RR 1.09) (**Wald et al, 2011**).

Analisi post-hoc del VITATOPS: mentre nei pazienti trattati con ASA il rischio di ictus non si riduce (RR 0.94), si riduce del 24% in quelli non trattati (**Hankey et al, 2012**).

HOPE-2: i pazienti non in antiplastrinici o ipolipemizzanti rientrano nel gruppo con il **maggior beneficio dal trattamento** (**Saposnik et al, 2009**)

Analisi post-hoc del VISP: il trattamento ad alto dosaggio polivitaminico, influenza il rischio di ictus in misura chiaramente diversa nei pazienti in antiplastrinici (RR 1.43) o meno (RR 0.86) (**Arshi et al, 2015**).

Studi randomizzati d'intervento

	N	Età (anni)	Fortificazione	Patologia di base	Durata (mesi)	% ASA	B9 (mg/die)	B12 (mg/die)	B6 (mg/die)	Riduzione % tHcy
Goes 2	593	65.2	No	CI	60	NR	0.5	-	-	18.0
Swiss Heart	553	62.6	No	CI	6	94	1.0	0.4	10	34.4
SEARCH	12064	64.2	No	CI	84	91	2.0	1.0	-	28.0
Lange et al	636	61.3	No	CI	6	100	1.2	0.6	48	26.2
DIVINE	238	60.4	Si	IRC*	32	62	2.5	1.0	25	14.2
Righetti et al	88	64.5	No	IRC	29	NR	5.0	-	-	39.4
BVAIT	506	61.4	Si	No	37	NR	5.0	0.4	50	7.4
FOLARDA**	283	59	No	IMA	12	69	5.0	-	-	NR
SU.FOLOM3	2501	60.9	No	CV	54	93	0.56***	0.02	3	15.9
PHS II	14641	64.3	Si	No#	134	76	0.8	0.02	6	NR
Heinz et al	650	61.0	No	IRC	25	NR	5.0##	0.05	1	34.5
CSPPT	20702	60.0	No	IA	54	<3.1	0.8	-	-	NR

Studi randomizzati d'intervento

	N	Età (anni)	Fortificazione	% ASA	Riduzione % tHcy	RR IMA (95% I.C.)	RR Ictus (95% I.C.)	RR Mortalità (95% I.C.)
Goes 2	593	65.2	No	NR	18.0		0.85 (0.56-1.31)	
Swiss Heart	553	62.6	No	94	34.4	0.57 (0.27-1.42)	-	0.52 (0.21-1.56)
SEARCH	12064	64.2	No	91	28.0	1.00 (0.88-1.14)	0.97 (0.82-1.14)	1.03 (0.95-1.12)
Lange et al	636	61.3	No	100	26.2	3.06		0.77
DIVINE	238	60.4	Si	62	14.2	2.10 (0.60-6.90)	6.60 (0.80-54.4)	1.2 (0.40-3.60)
Righetti et al	88	64.5	No	NR	39.4		0.42	-
BVAIT	506	61.4	Si	NR	7.4	0.98 (0.14-6.87)	0.20 (0.01-4.04)	0.20 (0.01-4.04)
FOLARDA**	283	59	No	69	NR	0.82 (0.33-2.01)	3.06 (0.13-74.6)	0.88 (0.30-2.54)
SU.FOLOM3	2501	60.9	No	93	15.9	0.89 (0.54-1.46)	0.57 (0.33-0.97)	1.55 (1.07-2.25)
PHS II	14641	64.3	Si	76	NR	0.93 (0.80-1.09)	1.06 (0.91-1.23)	0.94 (0.88-1.02)
Heinz et al	650	61.0	No	NR	34.5	1.00 (0.53-1.88)	0.73 (0.33-1.60)	1.13 (0.85-1.50)
CSPPT	20702	60.0	No	<3.1	NR	1.04 (0.60-1.82)	0.76 (0.64-0.91)	0.94 (0.81-1.10)



Uno studio senza fortificazione e senza ASA

(Huo Y, et al. JAMA 2015; 313: 1325-35)



I risultati del China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT), randomizzato ed in doppio cieco, condotto in oltre 20000 soggetti ipertesi senza malattia cardio- o cerebro-vascolare, dei quali solo il 3% in trattamento anti-piastrinico, ed interrotto precocemente dopo 4.5 anni di osservazione, hanno dimostrato il beneficio della supplementazione con acido folico (**0.8 mg/die**) circa il rischio di ictus ischemico (**HR 0.76, p = 0.002**).

Peraltro...



Uno studio senza fortificazione e senza ASA

(Huo Y, et al. JAMA 2015; 313: 1325-35)



In questo studio, la randomizzazione ad acido folico o placebo era stratificata per i tre genotipi del polimorfismo C667T della MTHFR, con il genotipo CC presente nel 26.6% dei pazienti e quello TT nel 23.5%.

Sorprendentemente, mentre negli ipertesi CC e, meno marcatamente, ma ancora in misura statisticamente significativa nei CT, la riduzione del rischio era tanto maggiore quanto più bassa la folatemia all'arruolamento - con una riduzione del rischio di oltre il 50% nel quartile più basso -, **negli ipertesi con genotipo TT, l'effetto preventivo della supplementazione si è osservato essenzialmente per il quartile più alto della folatemia basale (HR 0.24).**



Ed il rischio di cancro ?



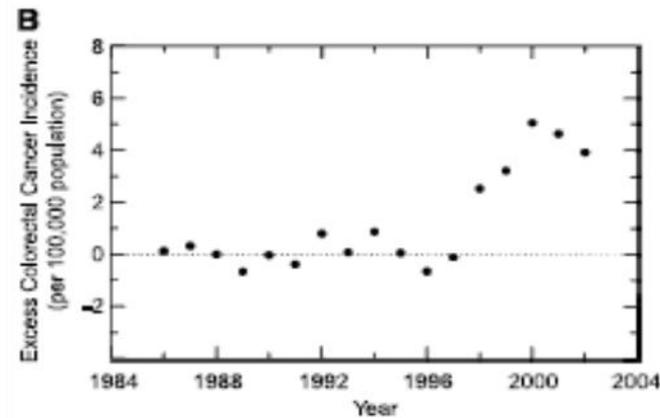
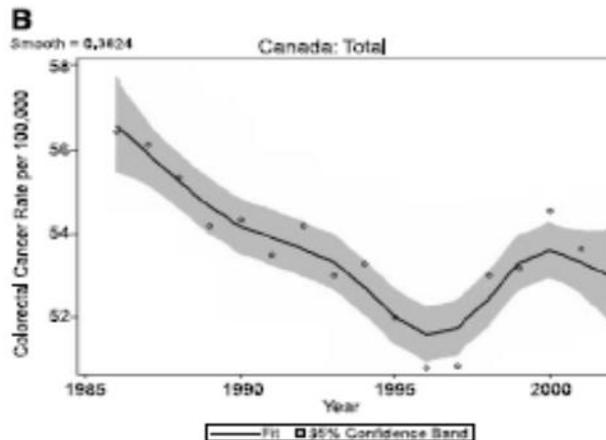
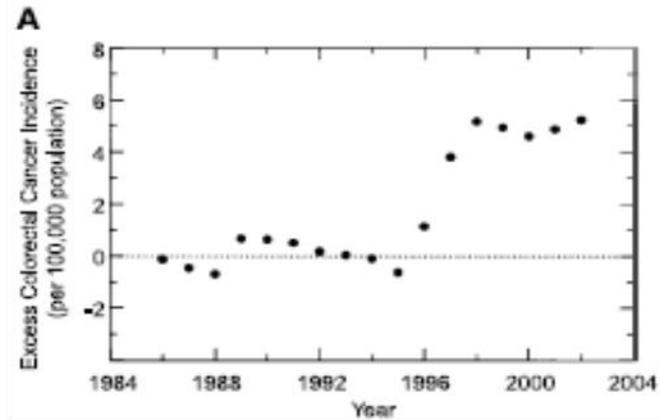
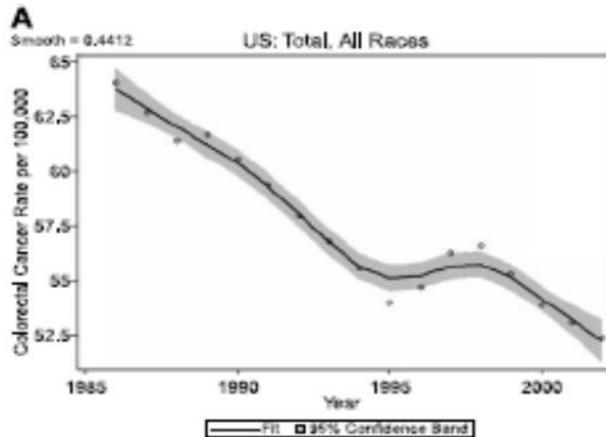
(Qin et al. Int J Cancer 2016 doi: 10.1002/ijc.30094.)

During a median treatment duration of 4.5 years, cancer occurred in 116 participants (1.12%) in the enalapril-folic acid group versus 116 participants (1.12%) in the enalapril group (HR, 1.00; 95%CI, 0.77-1.29).

There was also no significant difference in the HRs for specific types of cancer (esophageal, gastric, breast, lung, colorectal, head and neck, liver, and gynecologic cancer or lymphoma) or cancer mortality (HR, 1.05; 95%CI, 0.69-1.58).

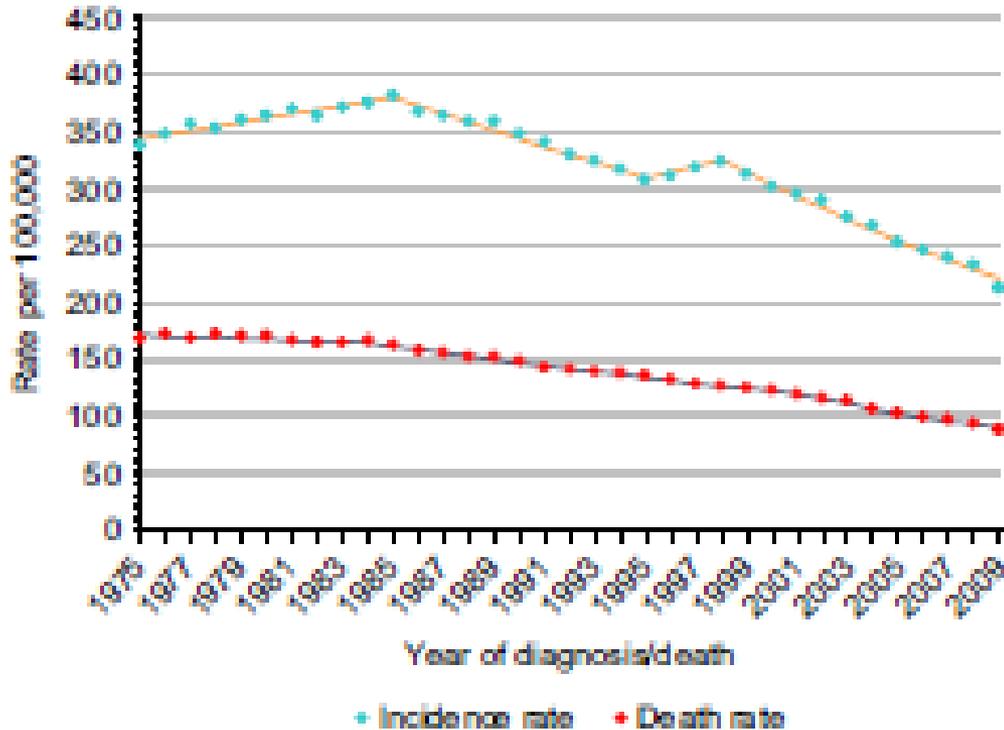
For participants not receiving folic acid treatment, **MTHFR 677 TT genotype was an independent predictor of total cancer risk** compared to CC genotype (HR, 1.86; 95%CI, 1.07-3.22). Consistently, a beneficial effect was observed in participants with MTHFR TT genotype and low folate levels (<9.0ng/mL; HR, 0.47; 95%CI, 0.24-0.94).

Ed il rischio di cancro ?



Mason JB. Nutr Rev 2009; 67: 206-12.

Ed il rischio di cancro ?



E' difficile comprendere come la fortificazione possa aver inizialmente favorito un aumento dell'incidenza di tumori per dopo invece indurne un'ulteriore discesa, ed anzi proprio la fortificazione sia stata il fattore più probabilmente responsabile della riduzione del cancro del colon-retto negli USA (Keum & Giovannucci, 2014)



Ed il rischio di cancro ?



Una recente meta-analisi di 83 studi caso-controllo con l'inclusione di circa 36,000 individui ha evidenziato **che iperomocisteinemia e carenza di folati sono associati ad un aumentato rischio di cancro** (Zhang et al, 2015).

Una metanalisi di 13 studi ed oltre 49,000 pazienti **non ha osservato effetti significativi** della supplementazione con acido folico circa l'incidenza di cancro di colon-retto, mammella, gastrico, prostatico, genito-urinario, e di neoplasie ematologiche, con un effetto invece di riduzione per il melanoma (**Qin et al, 2013**).

Un'altra meta-analisi degli stessi studi, ha concluso che durante un tempo medio di osservazione di 5.2 anni, la supplementazione con acido folico ha portato ad un aumento di 4 volte della concentrazione plasmatica di folati **senza alcun effetto sull'incidenza generale di cancro (RR = 1.06, p = 0.10)** o di una particolare tipologia di cancro (**Vollset et al, 2013**).

Anche una terza meta-analisi conclude che vi è evidenza di alta qualità per **escludere un aumento dell'incidenza di cancro negli studi di intervento multivitaminico** (**Martí-Carvajal et al, 2015**).



D'innanzi a cosa ci troviamo e come dobbiamo comportarci ?

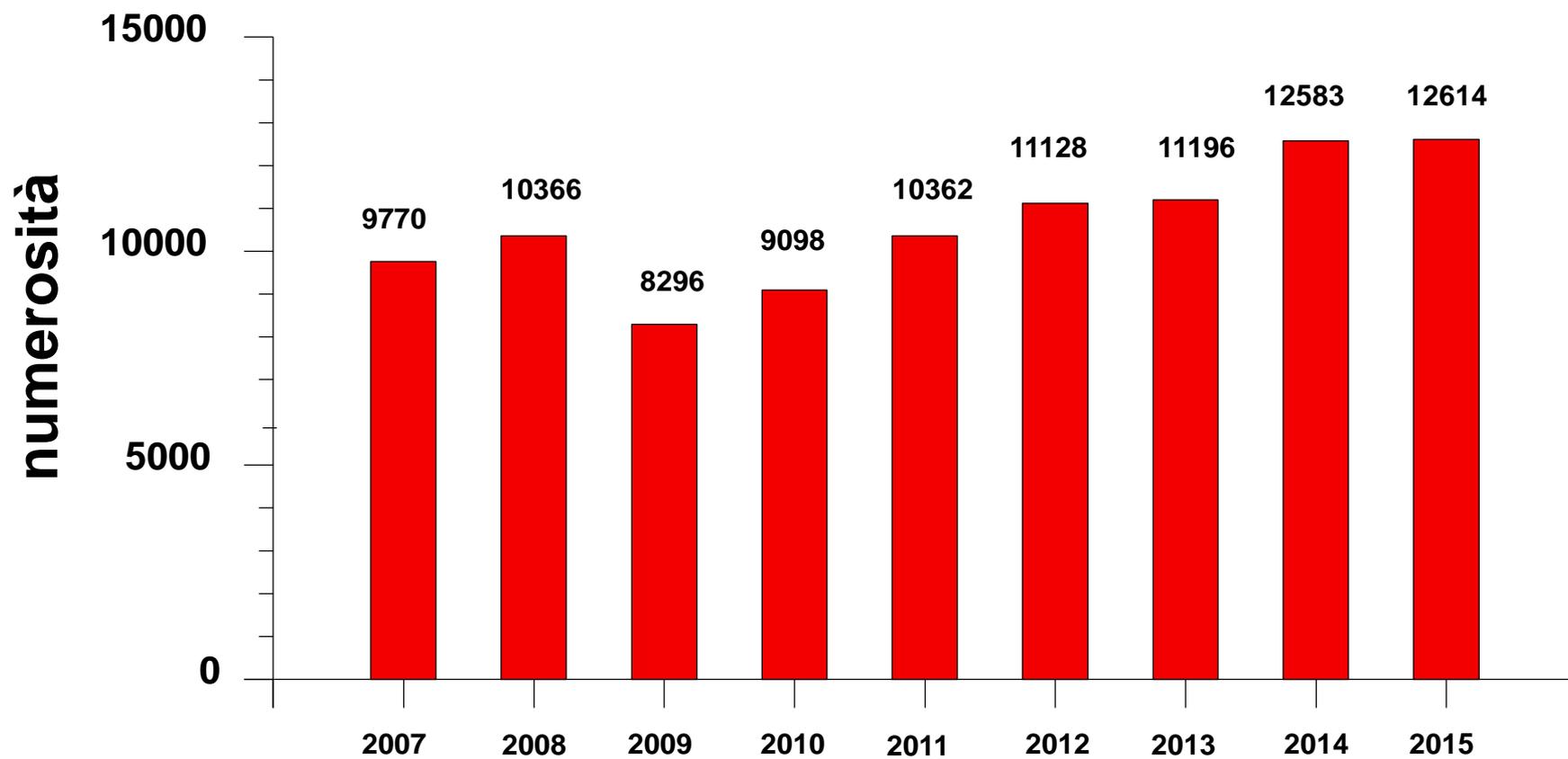


- Uno studio multicentrico italiano ha osservato una prevalenza di 0.2% di pazienti con omocistinuria tra quelli indagati per un evento tromboembolico, con età media alla diagnosi di 47 anni ed una tHcy mediana di 130 micromol/l, **più spesso affetti da tromboembolismo venoso** piuttosto che arterioso, e con evidenza di manifestazioni recidivanti in circa la metà (**Lussana et al, 2013**).

Tali pazienti sono meritevoli di indagine genetica.

- Di 184 pazienti con tHcy \geq 50 micromol/l, il 49% è risultato portatore di MTHFR termolabile ed otto pazienti di mutazioni della CBS; la manifestazione clinica più prominente in quest'ultimi è stata la **trombosi insorta ad un'età mediana di 25 anni** (**Sørensen et al, 2016**).

D'innanzi a cosa ci troviamo e come dobbiamo comportarci ?

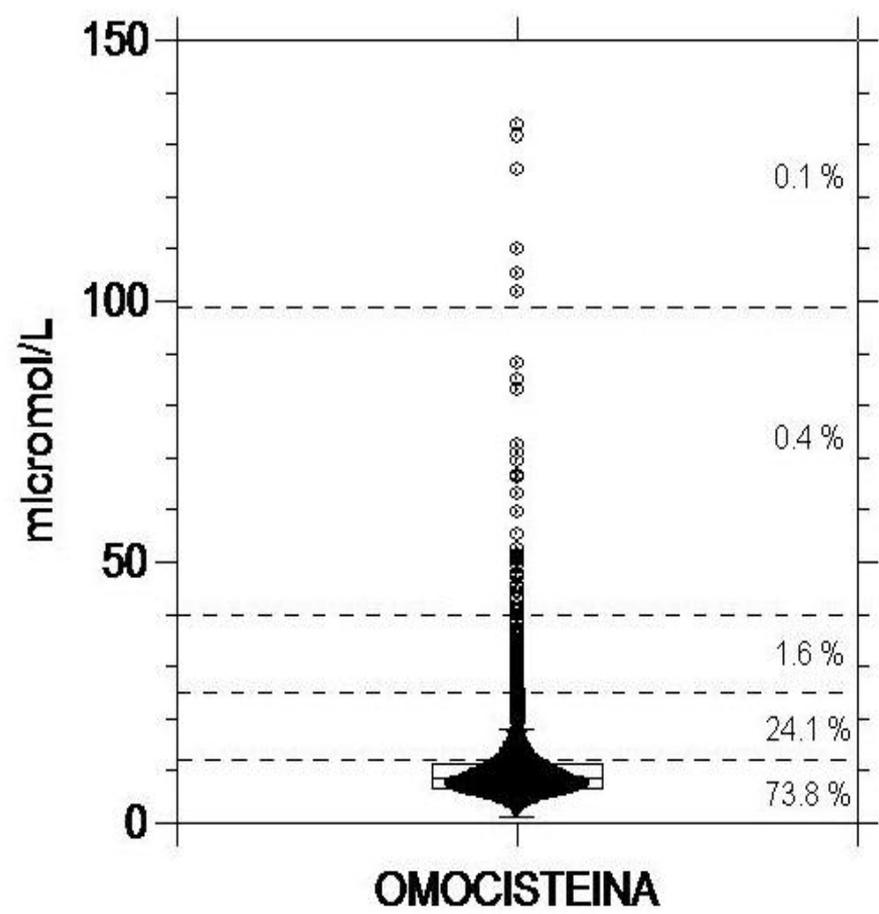




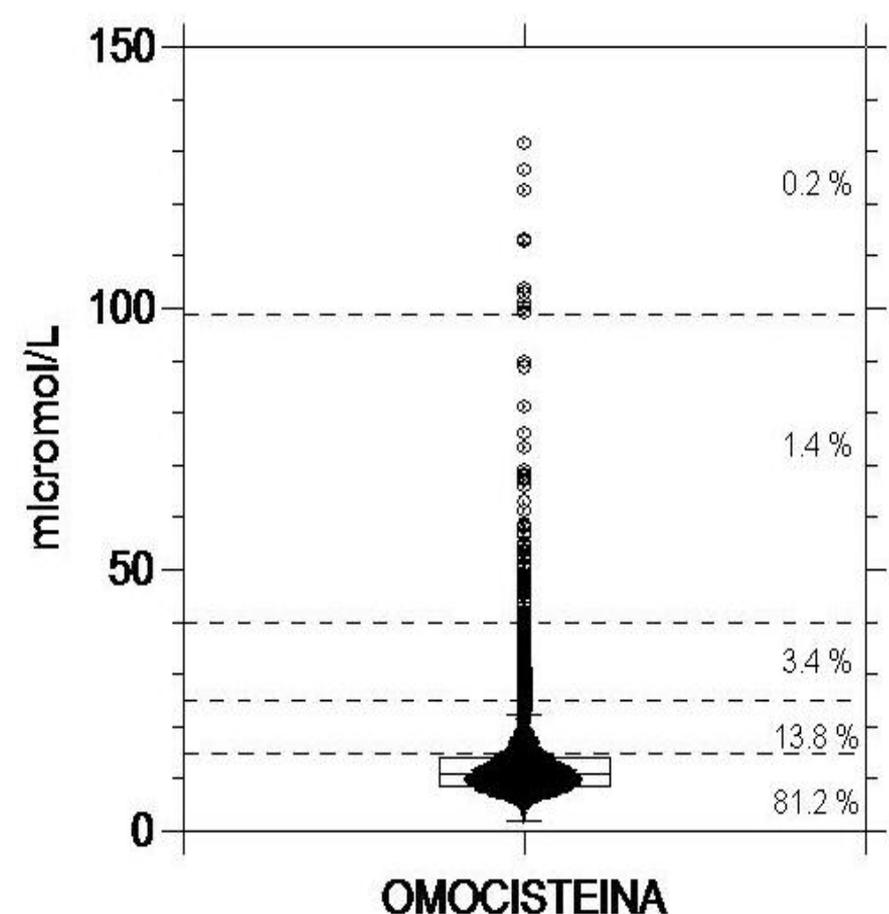
D'innanzi a cosa ci troviamo e come dobbiamo comportarci ?



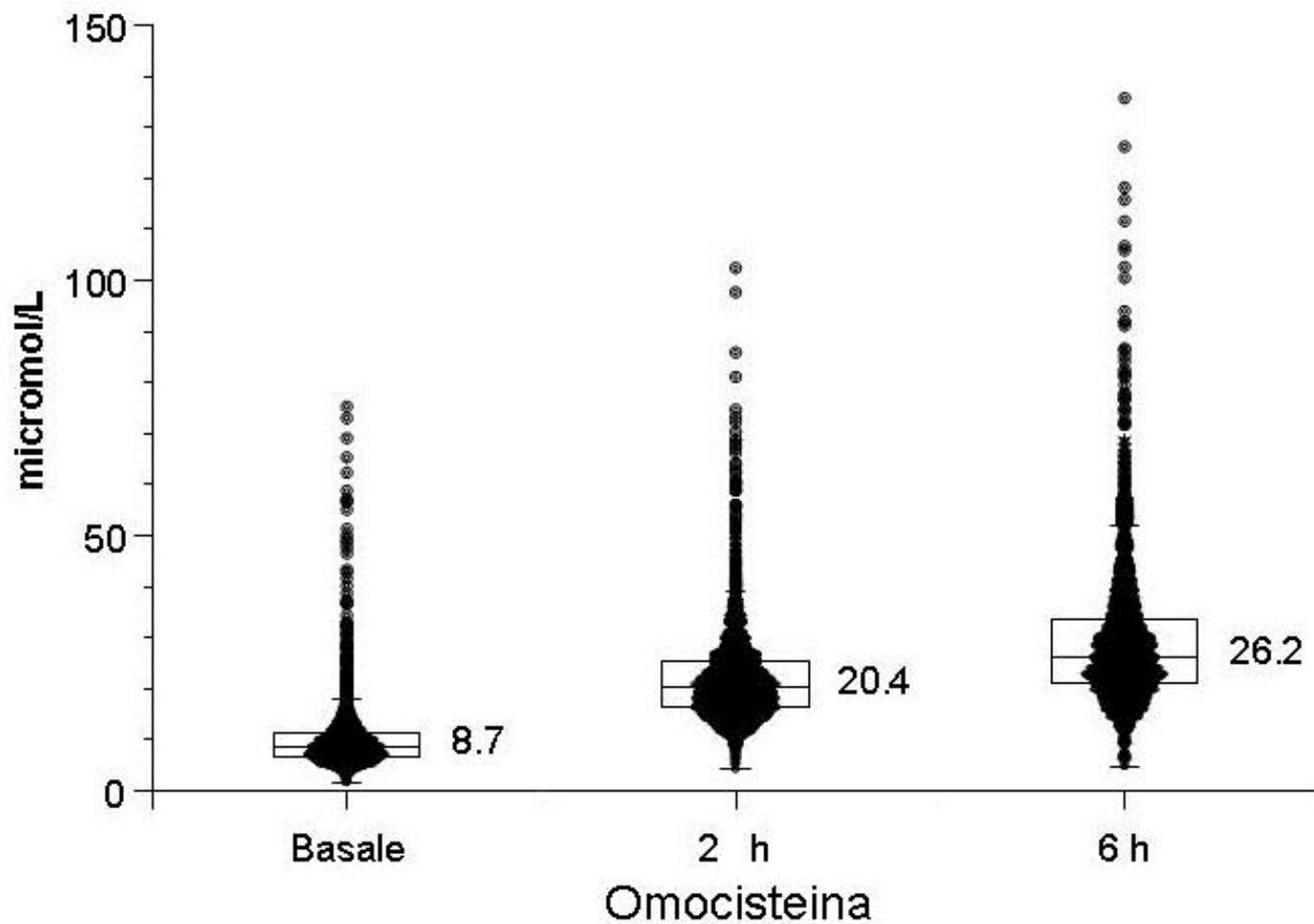
Femmine



Maschi



D'innanzi a cosa ci troviamo e come dobbiamo comportarci ?



D'innanzi a cosa ci troviamo e come dobbiamo comportarci ?

n	Età	Sex	HCys	B12	Folati	B6	Crea	AST	ALT	BiliT	BiliD	BiliIND	WBC	RBC	HB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT	Mut677	Mut1298
Valori di riferimento	M	<15.4	211-911	>5.38	4.3-17.9	0.5-1.25	5-35	6-59	0.1-1	0.01-0.25	0.01-0.8	4.8-10.8	4.7-6.1	14-18	42-52	80-94	27-34	31-36	130-400			
	F	<11.0				0.5-1.1		6-50					4.2-5.4	12-16	37-47	81-99						
1	42	M	116.1				10.91	10	16	0.17	0.11	0.06	7.6	3.5	10.2	31.5	90.8	29.4	32.4	234		
2	74	F	118.6																			
3	75	M	144.4	148	2.1	4.6	1.04						7.1	4.0	12.5	39.0	98.0	31.4	32.1	193	2	
4	33	M	113.0	89	1.2		0.72	15	32	2.17	0.65	1.52	5.7	4.9	14.8	45.6	93.3	30.3	32.5	180		
5	58	M	161.7	115	8.6		1.21	20	12	0.41	0.21	0.20	7.3	4.7	13.6	40.7	87.0	29.1	33.4	178		
6	45	M	122.7	220	2.7		0.59	28	36	0.63	0.27	0.36	6.3	3.0	12.5	36.3	122.2	42.1	34.4	138		
7	42	M	100.2				0.94	38	93				7.5	4.8	15.2	44.6	92.2	31.4	34.0	198		
8	54	M	179.3		1.6		0.72	30	23				8.6	4.6	15.2	45.5	99.1	33.1	33.4	374		
9	61	M	112.4	189	3.1	7.3	0.94														2	1
10	45	F	102.4	205	1.4		0.68	14	29	0.12	0.10	0.02	20.0	3.9	12.1	38.1	99.0	31.4	31.8	311		
11	35	M	116.0																			
12	62	M	113.7																			
13	51	F	112.2	1900	3.5		10.37	9	10	0.10	0.05	0.05	4.6	3.1	9.4	30.0	96.2	30.1	31.3	146		
14	83	F	109.9				0.71	42	21				5.7	4.1	13.5	41.4	100.2	32.7	32.6	126		
15	83	M	111.3				3.33	11	6				10.2	3.7	11.4	34.8	94.1	30.8	32.8	235		
16	47	M	122.6				10.84	28	29	0.23			10.1	4.7	15.0	46.6	99.8	32.1	32.2	275		
17	75	F	120.4																			
18	61	M	139.6				1.61	13	11				7.9	4.8	14.7	44.4	93.3	30.9	33.1	266		
19	63	M	102.2	134	9.5		1.11	28	37				5.3	3.9	13.0	38.9	99.2	33.2	33.4	176	2	
20	36	M	108.3				0.93	36	64	0.62	0.13	0.49	6.7	5.3	16.1	46.2	87.8	30.4	34.2	252		
21	80	F	127.4	80	41.5		0.59	20	15	0.51	0.23	0.28	5.2	3.4	11.7	36.9	108.2	34.3	31.7	176		
22	68	M	135.0	126	1.3		0.69	20	18				9.2	3.7	15.4	42.9	117.2	42.1	35.9	342		
23	40	M	101.5	54	7.9		0.71	41	45	1.04	0.47	0.57	4.6	2.7	10.3	29.6	108.8	37.9	34.8	176		
24	59	F	110.1	115	120.0		0.46	39	27	0.79	0.31	0.48	5.0	2.9	9.3	27.7	94.2	31.6	33.6	93	1	0
25	48	M	101.0	972	2.4		8.63	14	12	0.06	0.05	0.01	3.7	4.0	9.3	30.7	77.7	23.5	30.3	253		
26	39	F	100.5	178	4.1		0.71	9	11	0.26	0.07	0.19	12.5	4.3	11.8	36.3	84.8	27.5	32.4	304		
27	41	M	126.3		10.4		1.91	17	38	0.68	0.26	0.42	12.1	5.0	14.9	44.2	88.6	29.9	33.7	291		
28	50	M	105.9	378	10.2		1.14	45	76	0.71	0.19	0.52	8.7	5.3	16.7	49.2	93.1	31.6	34.0	160		
29	55	M	117.6	226	1.3		0.85	18	47	0.52	0.17	0.35	6.0	5.0	16.9	47.5	94.8	33.7	35.6	249		
30	54	M	145.0	825	120.0		10.58	19	38	0.21	0.15	0.06	5.0	4.5	13.0	43.0	84.9	28.7	30.2	154		
31	37	F	111.6				0.66						8.0	4.1	12.1	36.0	88.9	29.9	33.6	153		
32	61	M	103.2				1.09	12	8	0.39	0.09	0.30	9.3	4.4	14.2	41.6	93.9	32.1	34.1	216	2	
33	38	M	188.2				10.70	6	16	0.40	0.10	0.30	6.7	3.9	12.6	38.9	99.0	32.1	32.4	156		
34	34	M	177.9	175	1.4	6.0	0.75	13	6				13.0	3.8	12.5	36.7	97.6	33.2	34.1	209	2	
35	87	M	128.7	306	1.0			20	17	0.37	0.19	0.18	2.8	3.3	11.2	36.2	110.0	34.0	30.9	140		
36	76	F	110.0	681	1.7		1.33	10	6	0.18	0.10	0.08	11.9	3.3	8.6	29.2	88.0	25.9	29.5	406		
37	77	M	102.8	263	2.4		2.08	17	10				8.6	4.1	14.0	40.6	98.5	34.0	34.5	219		
38	77	F	110.0	126	1.1		0.54			1.17	0.49	0.68	3.9	2.5	9.6	28.9	116.1	38.6	33.2	225		
39	46	M	232.9	254	1.5		12.61	6	12	0.14	0.09	0.05	4.8	3.3	10.1	32.6	99.4	30.8	31.0	224		

D'innanzi a cosa ci troviamo e come dobbiamo comportarci ?

n	Età	Sex	HCys	B12	Folati	B6	Crea	AST	ALT	BiliT	BiliD	BiliIND	WBC	RBC	HB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT	Mut677	Mut1298
Valori di riferimento	M	<15.4	211-911	>5.38	4.3-17.9	0.5-1.25	5-35	6-59	0.1-1	0.01-0.25	0.01-0.8	4.8-10.8	4.7-6.1	14-18	42-52	80-94	27-34	31-36	130-400			
	F	<11.0				0.5-1.1		6-50					4.2-5.4	12-16	37-47	81-99						
40	71	M	130.7	119	8.6		0.73	27	20				5.4	2.9	12.1	34.3	117.9	41.6	35.3	165		
41	51	M	106.4				1.46	17	38	0.38	0.14	0.24	11.3	5.0	16.5	49.7	99.8	33.1	33.2	256		
42	48	F	167.7	325	3.1		0.61	21	23				5.8	4.5	13.0	38.7	86.4	29.0	33.6	202	1	
43	45	F	115.8	188	3.8		0.69	13	17	0.62	0.18	0.44	12.3	5.0	14.3	43.1	86.7	28.8	33.2	325		2
44	42	F	224.0																			
45	67	F	195.5	159	121.5		0.98						7.9	3.4	11.4	35.2	102.6	33.2	32.4	340		
46	69	M	126.9	298	1.4		0.89	17	28	0.20	0.09	0.11	6.5	3.9	13.0	39.4	100.5	33.2	33.0	212		
47	39	M	103.6				0.86	38	57	0.56	0.26	0.30	8.2	4.7	16.0	44.7	94.7	33.9	35.8	174		
48	77	F	101.8	281	0.6		0.77	15	22	0.23	0.13	0.10	7.4	2.9	9.8	30.6	105.9	33.9	32.0	272		
49	49	M	143.7	1900		2.6	0.87	23	18				5.7	3.7	13.4	38.6	105.5	36.6	34.7	204		
50	64	M	107.4				1.47	20	19	1.93	0.75	1.18	6.8	3.7	13.0	38.8	105.1	35.2	33.5	245		
51	69	M	105.2	118	16.2		0.58	17	17				5.5	3.4	13.1	37.5	109.6	38.3	34.9	141		
52	46	M	120.1	198	48.0		1.16	18	19				6.7	4.6	15.6	46.0	100.4	34.1	33.9	222		
53	82	M	111.7	182	1.1		1.11	21	8	0.55	0.17	0.38	4.4	4.5	15.2	44.5	98.2	33.6	34.2	138		
54	48	F	239.0	226	8.8	2.9	0.77	9	10	0.16	0.09	0.07	9.7	4.1	10.1	33.4	81.5	24.6	30.2	547	1	1
55	31	F	105.4				0.65	13	10				7.4	4.2	13.7	41.7	99.0	32.5	32.9	231		
56	51	M	106.7	310	2.2	2.7	0.80	19	16	0.23	0.11	0.12	5.5	4.9	13.5	40.0	81.3	27.4	33.8	206		
57	50	F	112.6	76	1.0		6.03	29	12	2.06	1.20	0.86	8.8	2.6	6.7	20.8	81.6	26.3	32.2	51		
58	72	M	121.8				2.03	13	8				9.8	4.3	14.5	43.0	99.8	33.6	33.7	251		
59	55	M	108.4				1.14	27	45	0.92	0.28	0.64	5.6	4.7	14.7	42.8	91.1	31.3	34.3	222		
60	69	F	134.0				0.79	18	20	1.16	0.35	0.81	6.0	4.4	15.0	44.7	101.6	34.1	33.6	279		
61	32	F	118.2	286	3.7	9.9	1.00	17	18	0.50	0.04	0.46	11.7	3.5	11.2	33.3	94.3	31.7	33.6	174		
62	59	M	134.5	92	20.9		0.54	24	39				7.6	3.0	13.1	37.8	127.7	44.3	34.7	193		
63	54	F	114.1				0.66	19	18				4.5	3.2	11.7	34.9	110.4	37.0	33.5	169		
64	30	F	102.6				0.99	26	15	0.46	0.15	0.31	10.5	4.2	12.3	38.2	92.0	29.6	32.2	135		
65	70	M	105.2	199	3.2		1.03	11	9	0.40	0.11	0.29	6.8	4.1	13.4	39.6	96.7	32.7	33.8	232		
66	67	M	100.1	381	0.8		0.65	31	16	0.45	0.21	0.24	6.8	2.7	11.6	33.3	122.0	42.5	34.8	201		
67	57	M	125.5				1.01	29	51				10.4	4.8	16.5	50.1	104.8	34.5	32.9	340		
68	51	M	131.6	432	1.8		0.73	110	94	0.54	0.22	0.32	5.4	3.9	15.2	42.3	109.9	39.5	35.9	215		
69	48	F	260.1	170	1.3	51.2	0.58	26	21	0.43	0.20	0.23	8.0	3.4	10.7	32.4	96.4	31.8	33.0	309	1	1
70	84	F	131.7	201	116.1	77.9	1.33						10.3	4.2	11.8	37.0	88.1	28.1	31.9	331		



Ringraziamenti



Loris Pozzi

Francesca Sampietro