

28 marzo 2026 ore 8.30/14.00

Centro Congressi Giovanni XXIII

Viale Papa Giovanni XXIII, 106 - Bergamo

# FERRITINA E OMOCISTEINA: quando dosarle e come valutarle



# **Omocisteina e Ictus**

**28 Marzo 2026**

**Dr.ssa MariaRosa Rottoli  
Neurologo L.P.**



# Outline

- **Ictus Ischemico**
- Fattori di rischio dell'Ictus
- Omocisteina e Ictus
- Linee guida e omocisteina
- Ruolo biologico dell'omocisteina
- Cosa correla l'iperomocisteinemia all'ictus
- Aspetti di terapia

# Ictus ischemico

## Definizione

Si definisce ictus una sindrome clinica caratterizzata da comparsa improvvisa di un deficit neurologico focale (più raramente globale), che persiste per più di 24 ore o porta a morte ed è causato da chiusura (ictus ischemico) o rottura (emorragico) di un'arteria cerebrale.

Il limite di 24 ore è arbitrario e, secondo alcune definizioni, andrebbe sostituito con un dato di neuroimmagine: se alla TC o alla RM è visibile un'area lesionale si pone diagnosi di ictus anche se i sintomi hanno avuto durata inferiore a 24 ore.

Di tutti gli eventi cerebrovascolari:

**L'ictus ischemico costituisce il 65,3%**

L'emorragia intracerebrale il 28,8%

L'emorragia subaracnoidea il 5,8%

# Ictus ischemico

## Epidemiologia

Globalmente in tutto il mondo circa 15 milioni di persone sono colpite ogni anno da ictus; tra queste 5 milioni vanno incontro a morte ed altri 5 milioni a disabilità permanente.

L'ictus rappresenta globalmente la seconda causa di morte e la terza di disabilità. Nei Paesi Europei l'incidenza di ictus varia tra 95 e 290 nuovi casi ogni 100.000 abitanti all'anno ed ogni anno vi sono 650.000 decessi causati da ictus.

Nei Paesi sviluppati l'incidenza dell'ictus si è ridotta del 42% nelle ultime 4 decadi grazie al migliore controllo dei fattori di rischio.

# Ictus ischemico

## Epidemiologia

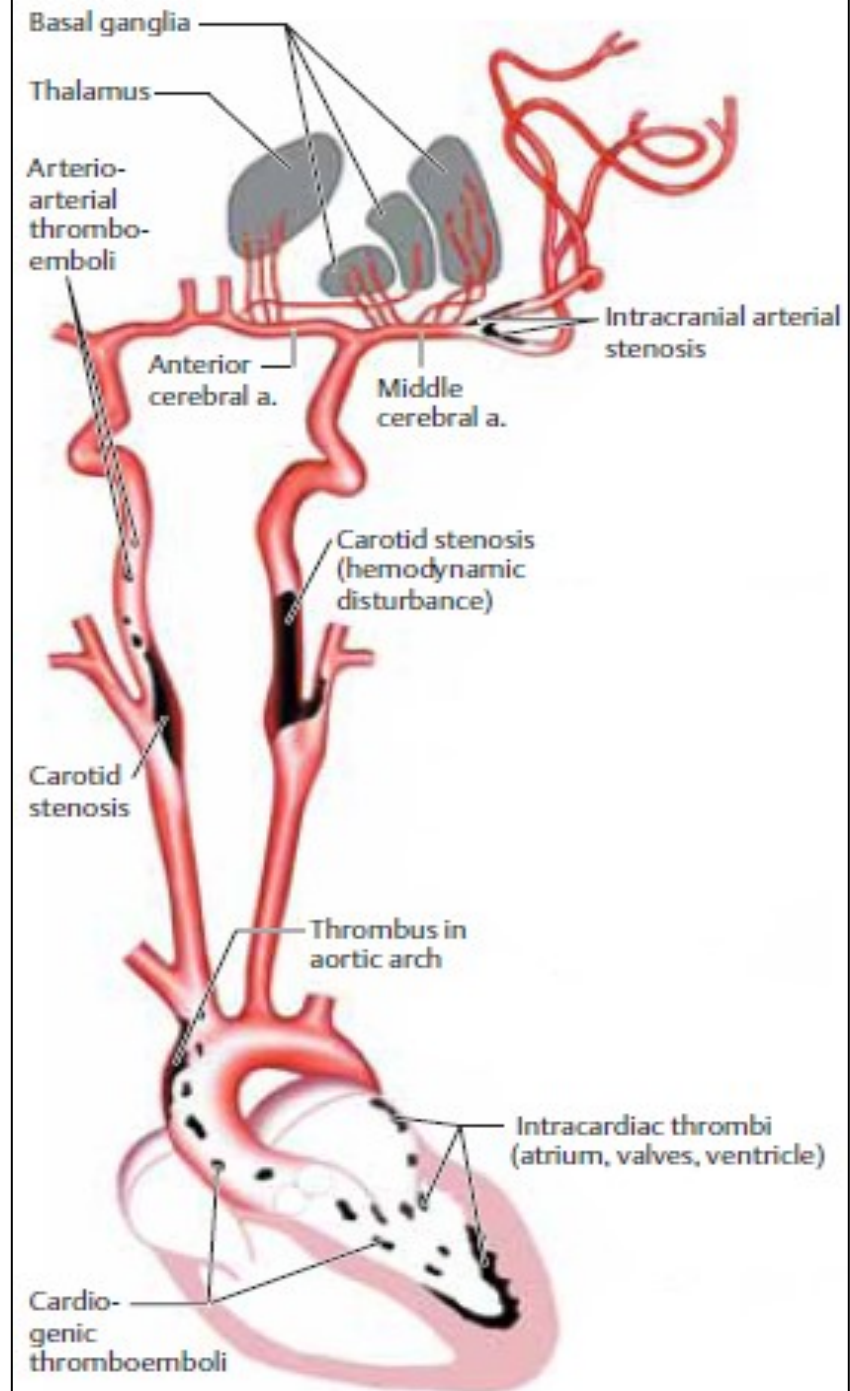
### In Italia...

- Nel 2023 si sono registrati circa 185.000 ricoveri dovuti all'ictus cerebrale, di cui il 20% sono recidive, e il 40-50% entro il primo anno.
- Tra i sopravvissuti: il 25% ha un recupero completo, il 75% presenta una qualche forma di disabilità, e di questi la metà è portatore di un deficit così grave da perdere l'autosufficienza.
- L'ictus è più frequente dopo i 55 anni, la sua prevalenza raddoppia successivamente ad ogni decade (75% degli ictus > 65 anni).
- La prevalenza di ictus nelle persone di età 65-84 anni è del 6,5%

# Ictus ischemico

## Eziologia

- ATEROSCLEROTICA occlusione a partire da una stenosi arteriosa o per embolizzazione da una placca
- EMBOLIA CARDIOGENA
  - ✓ Protesi valvolare
  - ✓ Stenosi mitralica
  - ✓ IMA
  - ✓ Cardiopatie congenite
  - ✓ FA
- LACUNARE una patologia dei piccoli vasi cerebrali
- ESUS (embolic stroke unknown source)
- ALTRE CAUSE : vasculiti , dissezione, genetiche
- GENESI NON DETERMINATA



# Outline

- Ictus Ischemico
- **Fattori di rischio dell'Ictus**
- Omocisteina e Ictus
- Linee guida e omocisteina
- Ruolo biologico dell'omocisteina
- Cosa correla l'iperomocisteinemia all'ictus
- Aspetti di terapia

# Fattori di rischio dell'Ictus ischemico

## - NON MODIFICABILI:

L'età (l'incidenza dell'ictus raddoppia per ogni decade di età dopo i 55 anni)

il sesso (M>F fino alla sesta-settima decade di vita, poi F>M)

L'etnia (gli afroamericani e gli ispanici hanno un rischio tra 2 e 4 volte più alto di ictus),

i fattori genetici (alcune varianti di specifici loci genici sono state riconosciute come correlate ad aumentato rischio di ictus).

## What risk factors can I control, change or treat?

- **High blood pressure.** A leading risk factor for stroke and a leading cause of stroke. Know your blood pressure and have it regularly checked every year. Normal blood pressure is below 120/80.
- **Smoking and vaping.** These can lead to damages within the blood vessels, causing a stroke. Don't smoke or vape and avoid secondhand smoke.
- **Diabetes.** By impacting your body's ability to make or use insulin correctly, diabetes can cause glucose (sugar) to build up in your blood. High glucose levels can damage the body's blood vessels, more than doubling your risk of stroke.
- **High cholesterol.** High cholesterol increases the risk of blocked arteries. If an artery leading to the brain becomes blocked, it can result in a stroke.
- **Physical inactivity and obesity.** Being inactive, obese or both can increase risk for heart disease and stroke. Aim to reach and maintain a healthy weight and stay physically active.
- **Carotid or other artery disease.** A stroke can occur when a carotid artery, which leads to the brain, becomes damaged or blocked by a fatty build up of plaque inside the artery wall, limiting or stopping blood flow.
- **Transient ischemic attacks (TIAs).** Recognizing and treating TIAs can reduce the risk of a major stroke. TIAs

produce stroke-like symptoms, but most have no lasting effects. Recent studies confirm that most TIAs are actually a stroke. Know the warning signs of a TIA and seek emergency medical treatment immediately.

- **Atrial fibrillation (AFib) or other heart disease.** In AFib, the heart's upper chambers quiver rather than beat in an organized, rhythmic way. This can cause the blood to pool and clot, increasing the risk of stroke. AFib increases risk of stroke five times. People with other types of heart disease also have a higher risk of stroke.
- **Certain blood disorders.** A high red blood cell count makes clots more likely, raising the risk of stroke. Sickle cell anemia increases stroke risk because the "sickled" cells stick to blood vessel walls and may block arteries.
- **Excessive alcohol intake.** Drinking an average of more than one drink per day for women or more than two drinks a day for men can increase your risk of a stroke. Binge drinking can also lead to stroke.
- **Illegal drug use.** Drugs including cocaine, ecstasy, amphetamines, and heroin are associated with an increased risk of stroke.
- **Sleep apnea.** Sleep disordered breathing contributes to risk of stroke. Sleep apnea increases your risk of having a stroke. Likewise, sleep apnea is more prevalent after a stroke.



American Stroke Association  
A division of the American Heart Association.

Together to End Stroke®

# Outline

- Ictus Ischemico
- Fattori di rischio dell'Ictus
- **Omocisteina e Ictus**
- Linee guida e omocisteina
- Ruolo biologico dell'omocisteina
- Cosa correla l'iperomocisteinemia all'ictus
- Aspetti di terapia

# Omocisteina e Ictus

## The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1991, by the Massachusetts Medical Society

Volume 324

APRIL 25, 1991

Number 17

### **HYPERHOMOCYSTEINEMIA: AN INDEPENDENT RISK FACTOR FOR VASCULAR DISEASE**

ROBERT CLARKE, M.R.C.P.I., LESLIE DALY, PH.D., KILLIAN ROBINSON, M.R.C.P.,  
EILEEN NAUGHTEN, F.R.C.P.I., SEAMUS CAHALANE, M.D., PH.D., BRIAN FOWLER, PH.D.,  
AND IAN GRAHAM, F.R.C.P.I.

**geometric-mean peak serum homocysteine level was 1.33 times higher in the patients with vascular disease than in the normal subjects ( $P = 0.002$ ). The presence of cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency was confirmed in 18 of 23 patients with vascular disease who had hyperhomocysteinemia.**

***Conclusions.* Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for vascular disease, including coronary disease, and in most instances is probably due to cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency. (N Engl J Med 1991; 324: 1149-55.)**

# Omocisteina e Ictus






Journal of  
*Mind and Medical  
Sciences*

J. Mind Med. Sci. 2025, 12, 8.  
<https://doi.org/10.3390/jmms12010008>



*Article*

## Homocysteine and Stroke: A 30-Year Bibliometric Study Uncovering Research Trends and Future Directions

Loo Keat Wei <sup>1,2,\*</sup> , Saras Menon <sup>3</sup>  and Lyn R. Griffiths <sup>4</sup> 

La bibliometria è una disciplina scientifica «che utilizza tecniche matematiche e statistiche per analizzare i modelli di distribuzione dell'informazione», **occupandosi in particolare della misurazione delle pubblicazioni scientifiche e della valutazione del loro impatto all'interno della comunità scientifica.**

# Omocisteina e Ictus

**Questo studio impiega metodi bibliometrici per analizzare la ricerca pubblicata negli ultimi tre decenni (1995-2024), ha identificato 419 pertinenti**

- (i) caratterizzare le principali tendenze di ricerca quantificando i modelli di pubblicazione e valutandone l'impatto;
- (i) identificare le aree di indagine emergenti attraverso reti di co-occorrenza di parole chiave e clustering tematico, evidenziando i cambiamenti nel focus della ricerca;
- (iii) valutare la portata e i limiti della ricerca esistente analizzando la produttività delle pubblicazioni, le collaborazioni degli autori e l'influenza delle riviste,

•

J. Mind Med. Sci. 2025, 12, 8.

<https://doi.org/10.3390/jmms12010008>

# Omocisteina e Ictus

## In conclusione,

questa analisi bibliometrica **completa di 233 su 419 studi** di ricerca **pubblicati negli ultimi 30 anni evidenzia**

- l'evoluzione della ricerca sull'omocisteina e l'ictus, tracciandone la progressione dalla valutazione del rischio vascolare a studi più complessi sui meccanismi molecolari e sulla medicina personalizzata.
- L'analisi identifica le principali scuole di ricerca, i cambiamenti di focus scientifico e le direzioni emergenti, sottolineando la crescente attenzione globale verso questo campo, in particolare da parte della Cina..



# Omocisteina e Ictus

Nonostante questi progressi, permangono significative lacune nella ricerca. Sono necessarie meta-analisi su larga scala per chiarire il ruolo preciso dell'omocisteina nella patogenesi dell'ictus e nell'efficacia del trattamento.

J. Mind Med. Sci. 2025, 12, 8.

<https://doi.org/10.3390/jmms12010008>

# Omocisteina e Ictus

## Stroke

Volume 31, Issue 5, May 2000; Pages 1069-1075  
<https://doi.org/10.1161/01.STR.31.5.1069>



### ORIGINAL CONTRIBUTIONS

---

Association Between High Homocyst(e)ine and Ischemic Stroke due to Large- and Small-Artery Disease but Not Other Etiologic Subtypes of Ischemic Stroke

**studio caso-controllo su 219 casi ospedalieri con un primo ictus ischemico e 205 soggetti di controllo selezionati casualmente dalla comunità, stratificati per età, sesso e codice postale.**

Utilizzando criteri consolidati,

i casi di ictus sono stati classificati in base al sottotipo eziologico in modo cieco.

**Nei casi e nei controlli sono stati determinati la prevalenza dei fattori di rischio vascolare convenzionali, i livelli di omocisteina plasmatica a digiuno, i livelli vitaminici e i genotipi del nucleotide 677 della metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR).**

# Omocisteina e Ictus

## Stroke

Volume 31, Issue 5, May 2000; Pages 1069-1075  
<https://doi.org/10.1161/01.STR.31.5.1069>



### ORIGINAL CONTRIBUTIONS

Association Between High Homocyst(e)ine and Ischemic Stroke due to Large- and Small-Artery Disease but Not Other Etiologic Subtypes of Ischemic Stroke

Risultati: L'aumento dell'omocisteina è risultato un fattore di rischio forte e indipendente per l'ictus ischemico (**OR aggiustato 2,7, IC 95% da 1,4 a 5,1**) per un aumento di **5 mmol/L** dell'omocisteina plasmatica a digiuno da **10 a 15 mmol/L**)

. Rispetto al quartile più basso, il quartile più alto di omocisteina è risultato associato a un **OR aggiustato di ictus ischemico pari a 2,2** (IC 95% da 1,1 a 4,2).

**La concentrazione media di omocisteina plasmatica era significativamente più alta nei casi di ictus ischemico dovuto a malattia delle grandi arterie (14,1 mmol/L, IC 95% da 12,5 a 15,9, P < 0,001) e malattia delle piccole arterie (12,7 mmol/L, IC 95% da 11,4 a 14,1, P < 0,004) rispetto ai soggetti di controllo (10,5 mmol/L; IC 95% da 10,0 a 11,0), rispetto ai sottotipi cardioembolici o di altra eziologia di ictus ischemico.**

**Tuttavia, nonostante una chiara associazione tra il genotipo TT MTHFR e livelli elevati di omocisteina plasmatica a digiuno, non è stata riscontrata alcuna associazione tra il genotipo MTHFR e l'ictus ischemico.**

# Omocisteina e Ictus

(Stroke. 2015;46:2419-2425.

DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009136.)

Key Words: acute ischemic stroke ■ atherosclerosis ■ homocysteine ■ long-term mortality ■ stroke

## Elevated Total Homocysteine Levels in Acute Ischemic Stroke Are Associated With Long-Term Mortality

Zhihong Shi, MD, PhD; Yalin Guan, MD, MS; Ya Ruth Huo, BA, MD; Shuling Liu, RN, MS;  
Meilin Zhang, PhD; Hui Lu, MD, MS; Wei Yue, MD, MS;  
Jinhuan Wang, MD, PhD; Yong Ji, MD, PhD

Quartile of Plasma tHcy Levels,  $\mu\text{mol/L}$

---

Q1 ( $\leq 10$ ), n=973

Q2 (10–12.9), n=949

Q3 (12.9–18.6), n=932

Q4 ( $> 18.6$ ), n=945

---

# Omocisteina e Ictus

(Stroke. 2015;46:2419-2425.

DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009136.)

Key Words: acute ischemic stroke ■ atherosclerosis ■ homocysteine ■ long-term mortality ■ stroke

**Methods**—A total of 3799 patients were recruited after hospital admission for acute ischemic stroke. Levels of tHcy were measured within 24 hours after primary admission. Patients were followed for a median of 48 months.

**Results**—During the follow-up period, 233 (6.1%) patients died. After adjustment for age, smoking status, diabetes mellitus, and other cardiovascular risk factors, patients in the highest tHcy quartile (>18.6 μmol/L) had a 1.61-fold increased risk of death (adjusted hazard ratio [HR], 1.61; 95% confidence interval [CI], 1.03–2.53) compared with patients in the lowest quartile (≤10 μmol/L). Further subgroup analysis showed that this correlation was only significant in the large-artery atherosclerosis stroke subtype (adjusted HR, 1.80; 95% CI, 1.05–3.07); this correlation was not significant in the small-vessel occlusion subtype (adjusted HR, 0.80; 95% CI, 0.30–2.12). The risk of stroke-related mortality was 2.27-fold higher for patients in the third tHcy quartile (adjusted HR, 2.27; 95% CI, 1.06–4.86) and 2.15-fold more likely for patients in the fourth quartile (adjusted HR, 2.15; 95% CI, 1.01–4.63) than for patients in the lowest tHcy quartile. The risk of cardiovascular-related mortality and the risk of recurrent ischemic stroke were not associated with tHcy levels.

**Conclusions**—Our findings suggest that elevated tHcy levels in the acute phase of an ischemic stroke can predict mortality, especially in stroke patients with the large-vessel atherosclerosis subtype. (Stroke. 2015;46:2419-2425.

## PLOS ONE

---

PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276087> October 13, 2022

### RESEARCH ARTICLE

## Homocysteine is associated with higher risks of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis

# Omocisteina e Ictus

## Results

The initial search yielded 1361 studies. After careful analysis of abstracts and full texts, the meta-analysis included data from 38 studies, which involved almost 16 000 stroke events. However, only 13 studies reported means and standard deviations for cases and controls, and therefore were used in the meta-analysis. Those studies presented data from 5002 patients with stroke and 4945 controls. Standardized mean difference was 1.67 (95% CI 1.00–2.25, P < 0.01), indicating that Hct levels were significantly larger in patients with ischemic stroke compared to controls. Between-study heterogeneity was very large ( $I^2 = 99\%$ ), particularly because three studies showed significantly large mean differences.

## Conclusion

This meta-analysis shows that patients with ischemic stroke have higher levels of Hct compared to controls. Whether this is a modifiable risk factor remains to be assessed through larger prospective cohorts.

# Omocisteina e Ictus

## The role of homocysteine levels as a risk factor of ischemic stroke events: a systematic review and meta-analysis

Rizaldy Taslim Pinzon<sup>1,2\*</sup>, Vincent Ongko Wijaya<sup>1</sup> and Vanessa Veronica<sup>1</sup>

# Omocisteina e Ictus

SYSTEMATIC REVIEW article

Front. Neurol., 12 May 2023

Sec. Stroke

Volume 14 - 2023 | <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1144584>

The role of homocysteine levels as a risk factor of ischemic stroke events: a systematic review and meta-analysis

**DATI DAL 2023**

**Results:** Initial investigation yielded 283 articles. The final evaluation included 21 articles, including two prospective studies, one retrospective cohort, and 18 case–control studies. These studies included 9888 participants, of which 5031 were admitted patients with ischemic stroke. An integrated analysis revealed that ischemic stroke patients had significantly higher levels of Hcy than controls (mean difference (MD) = +3.70, 95% confidence interval (CI) = 2.42–5.81,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** This meta-analysis and systematic review indicate that ischemic stroke patients have significantly higher homocysteine levels than controls. Detecting hyperhomocysteinemia and reducing homocysteine levels should be explored among individuals at increased risk for ischemic stroke.

TABLE 2 (Continued)

Authors	Ischemic stroke group (no. of patients)	Control group (no. of patients)	Ischemic stroke group Hcy levels, $\mu\text{mol/L}$ (Mean $\pm$ SD)	Control group Hcy levels, $\mu\text{mol/L}$ (Mean $\pm$ SD)	Stroke subtypes	Follow-up	Covariates adjustment	Other outcomes
Wei et al. (27)	548	560	12.14 $\pm$ 2.61	8.92 $\pm$ 2.43	NR	NR	Gender, age, smoker, diabetes and hypertension	Homocysteine was significantly higher in ischemic stroke patients than in the controls ( $p < 0.001$ ). Higher levels of homocysteine were reported in patients with ischemic stroke who had the rs2666433AA genotype compared to those who carried the rs2666433 GG+GA genotypes ( $p < 0.001$ )
Luo et al. (28)	298	303	13.98 $\pm$ 7.15	8.96 $\pm$ 7.02	NR	NR	Gender, age, smoking situation, diabetes, hypertension	Homocysteine was significantly higher in ischemic stroke patients than in the controls ( $p < 0.001$ )
Modi et al. (29)	57 (male: 41; female: 16)	30 (male: 22; female: 8)	9.91 $\pm$ 2.25 (male: 10.24 $\pm$ 2.34; female: 9.08 $\pm$ 1.81)	8.00 $\pm$ 2.74 (male: 8.45 $\pm$ 2.72; female: 6.79 $\pm$ 2.60)	NR	NR	Gender, smoking, hypertension, obesity	Hyperhomocysteinemia is a significant independent risk factor for ischemic stroke ( $p < 0.01$ ). A considerable positive correlation was also found between hypertension, smoking, and elevated levels of homocysteine
Xiao et al. (30)	152	152	1.18 $\pm$ 0.23	1.14 $\pm$ 0.16	NR	NR	Telomere length, glucose, TC, HDL	Homocysteine was significantly higher in ischemic stroke patients than in the controls ( $p: 0.047$ ). Telomere length and homocysteine (HCY) were inversely associated in ischemic stroke patients ( $r = -0.176, p: 0.03$ )
Narayan et al. (31)	75 IS patients and 25 venous stroke patients	75	IS group: 12.88 $\pm$ 10.27, venous stroke group: 8.08 $\pm$ 4.17	8.62 $\pm$ 6.13	Ischemic stroke and venous stroke	NR	NR	Homocysteine was significantly higher in ischemic stroke patients than in the controls ( $p: 0.02$ ). Ischemic stroke and venous stroke patients were younger than 45 years old
Al-Allawi and Jubrael. (32)	70	50	20.9 $\pm$ 22.2	12.3 $\pm$ 10.2	NR	NR	NR	Homocysteine was significantly higher in ischemic stroke patients than in the controls ( $p: 0.02$ ). TT and CT genotypes had greater homocysteine levels than the CC genotype ( $p < 0.001$ and $p: 0.04$ , consecutively). No interquartile ranges for age were available
Lu et al. (33)	152	168	16.628 $\pm$ 12.0426	14.78 $\pm$ 9.494	NR	NR	Age, gender, smoking, alcohol consumption, SBP, DBP, blood glucose, TC, TG, LDL, HDL, UA, plasma fibrinogen level	NR
Zheng et al. (34)	209	209	MCA stroke group: 8.89 $\pm$ 2.32, PCA stroke group: 7.99 $\pm$ 2.20, BA stroke group: 8.09 $\pm$ 2.54	8.35 $\pm$ 1.93	MCA, PCA, and BA stroke	NR	NR	MCA stroke patients had significantly higher homocysteine levels than PCA ( $p = 0.016$ ) and BA stroke patients ( $p: 0.013$ )
Chen et al. (35)	400	210	8.93 $\pm$ 1.32	9.59 $\pm$ 1.74	NR	NR	NR	NR
Zhou and Qi. (36)	108	108	14.43 $\pm$ 5.43	11.14 $\pm$ 3.78	NR	NR	NR	Homocysteine was significantly higher in ischemic stroke patients than in the controls ( $p < 0.001$ )
Chen et al. (37)	382	348	12.43 $\pm$ 6.09	10.12 $\pm$ 5.19	NR	NR	NR	Homocysteine was significantly higher in ischemic stroke patients than in the controls ( $p < 0.001$ ). Homocysteine levels were statistically lower in ischemic stroke patients with the GG or AG genotype than in those with the AG or AA genotype

BA, Basilar Artery; IS, Ischemic Stroke; MCA, Middle Cerebral Artery; NR, Not Reported in detail; PCA, Posterior Cerebral Artery; SBP, Systolic Blood Pressure; DBP, Diastolic Blood Pressure, TC, Total Cholesterol, TG, Triglycerides, LDL, low-density lipoprotein, HDL, high-density lipoprotein, UA, uric acid.

## The role of homocysteine levels as a risk factor of ischemic stroke events: a systematic review and meta-analysis

TABLE 2 Patients group and clinical characteristics of patients in the included studies.

Authors	Ischemic stroke group (no. of patients)	Control group (no. of patients)	Ischemic stroke group Hcy levels, $\mu\text{mol/L}$ (Mean $\pm$ SD)	Control group Hcy levels, $\mu\text{mol/L}$ (Mean $\pm$ SD)	Stroke subtypes	Follow-up	Covariates adjustment	Other outcomes
Alfieri et al. (17)	176	176	16.6 $\pm$ 1.3	12.0 $\pm$ 1.5	NR	3 months	Age, sex, ethnicity, BMI, smoking, and previous medications (antihypertensive, hypolipemiant, and hypoglycemic drugs)	The main findings of the study are that IS associated with increased WBC counts, high hsCRP, IL-6, lipid hydroperoxides (LOOH), NOx, homocysteine, ferritin, ESR, glucose, and insulin, and lowered iron, 25(OH)D level, total cholesterol, and HDL cholesterol
Jin et al. (18)	1810 (male: 965; female: 845)	1765 (male: 570; female: 1195)	13.67 $\pm$ 6.62 (male: 13.86 $\pm$ 6.74; female: 14.45 $\pm$ 6.26)	12.49 $\pm$ 4.36 (male: 11.93 $\pm$ 5.46; female: 12.86 $\pm$ 5.74)	large-artery atherosclerosis (LAA)	NR	Age, sex	In LAA-IS patients, the TT homozygous genotype correlated with an increased risk of developing LAAIS. The plasma homocysteine level was genotype-dependent according to the following trend: TT > CT > CC
Ma et al. (19)	92 hypertensive patients with IS	114 hypertensive patients without IS	61.1 $\pm$ 8.8	55.7 $\pm$ 10.2	NR	6 months	NR	In hypertensive patients with IS, serum cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4), ischemia-modified albumin (IMA), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), glial fibrillary acidic protein (GFAP), and homocysteine (Hcy) levels were significantly higher compared to controls ( $p < 0.05$ )
Shademan et al. (20)	120	120	16.1 $\pm$ 1.20	13.2 $\pm$ 0.82	NR	NR	Blood pressure, glucose, and cholesterol	The mean serum levels of apolipoprotein B 48, interleukin-1 $\beta$ , and Homocysteine, were significantly increased in the experimental group compared to the control group with a $p$ -value of 0.001
Yurekli et al. (21)	54	64	29.28 $\pm$ 10.9	12.83 $\pm$ 6.8	NR	24 h after admission	NR	Compared to the control group, IS patients had lower serum vitamin D ( $p < 0.0001$ ) and brain-derived neurotrophic factor ( $p < 0.0001$ ) levels and higher homocysteine levels ( $p < 0.0001$ ). There was a correlation between vitamin D levels and BDNF levels in patients with IS
Wang et al. (22)	101	101	18.48 $\pm$ 10.29	15.27 $\pm$ 6.35	NR	NR	Age, sex, BMI, TG, TC, HDL, and LDL	Serine hydroxymethyl transferase 1 (SHMT1) gene hypermethylation was significantly associated with high Hcy concentration in ischemic stroke patients
Kawamoto et al. (23)	44	47	14.6 $\pm$ 5.6	12.9 $\pm$ 6.6	NR	NR	Age, gender, albumin, creatinine, hypertension, diabetes, smoking, BMI, TG, TC, HDL, and uric acid	There was an association between elevated Hcy levels ( $> 10 \mu\text{mol/L}$ ) and IS among the elderly Japanese
Yoldas et al. (24)	40	40	21.0 $\pm$ 0.6	11.2 $\pm$ 1.1	NR	NR	NR	Subjects with stroke have higher circulating serum hsCRP and homocysteine levels
Salem-Berrabah et al. (25)	50 (male: 30; female: 15)	97 (male: 50; female: 46)	15.83 $\pm$ 10.60 (male: 16.73 $\pm$ 12.45; female: 14.03 $\pm$ 5.23)	13.78 $\pm$ 6.29 (male: 14.7 $\pm$ 6.03; female: 12.78 $\pm$ 6.47)	NR	NR	NR	In Tunisian subjects, the risk of developing ischemic stroke in hyperhomocysteinemic subjects was 2.4 times more than in subjects with normal Hcy levels (OR = 2.4; 95% CI: 1.13–5.06; $p < 0.05$ ).
Omrani et al. (26)	93	93	20.59 $\pm$ 19.7	14.1 $\pm$ 9.5	NR	NR	Smoking	In this study, 41% of patients had hyperhomocysteinemia. Hcy plasma levels in the acute phase of ischemic stroke (within 24 h) were significantly higher than normal limits

(Continued)

## The role of homocysteine levels as a risk factor of ischemic stroke events: a systematic review and meta-analysis

# Omocisteina e Ictus

## Overview of possible risk factors for cardiovascular disease

**Author:** [Peter WF Wilson, MD](#)

**Section Editors:** [Joann G Elmore, MD, MPH](#), [Christopher P Cannon, MD](#)

**Deputy Editors:** [Sara Swenson, MD](#), [Naomi F Botkin, MD](#)

[Contributor Disclosures](#)

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.

**Literature review current through:** Feb 2026. | **This topic last updated:** Feb 18, 2026.

### MODELLO DI FRAMINGHAM

Per il calcolo del rischio di evento cardiovascolare a 10 anni

Questo strumento utilizza alcune informazioni per predire il rischio di evento cardiovascolare in un periodo di 10 anni. Lo strumento è utilizzabile da adulti di 20 – 69 anni che non hanno una malattia cardiaca né il diabete. Inserendo le informazioni nel calcolatore si ottiene un punteggio che permette di predire il rischio personale.

Le informazioni riguardano:

- Età
- Genere
- Tasso di colesterolo totale
- Tasso di colesterolo HDL
- L'essere o meno fumatore
- Il valore di pressione arteriosa sistolica
- L'essere o meno in terapia con antipertensivi

**Homocysteine and Reclassification of Cardiovascular Disease Risk**

[Cardiovascular Risk: Editorial Comment: Homocysteine and Cardiovascular Risk](#)

# Omocisteina e Ictus

**un'analisi post hoc dei set di dati MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) e NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III)**

•

**L'Hcy è stata utilizzata per prevedere eventi cardiovascolari e cardiopatie coronariche gravi nello studio MESA**

**e la mortalità per cardiopatie cardiovascolari e coronariche nello studio NHANES III, utilizzando un'analisi di rischio multivariata.**

**La riclassificazione degli eventi è stata effettuata utilizzando un punteggio di rischio di Framingham (FRS) con e senza Hcy.**

**(J Am Coll Cardiol 2011;58:1025–33)© 2011 American College of Cardiology Foundation**

**Homocysteine and Reclassification of Cardiovascular Disease Risk**

**Cardiovascular Risk: Editorial Comment: Homocysteine and Cardiovascular Risk**

# Omocisteina e Ictus

## Risultati

**Il livello di Hcy, (15 mm/l) quando aggiunto al FRS, ha riclassificato in modo significativo il 12,9% e il 18,3% della popolazione complessiva e il 21,2% e il 19,2% della popolazione a rischio intermedio, rispettivamente, delle coorti MESA e NHANES**

**Conclusioni:** In queste due coorti di popolazione distinte,

**l'aggiunta del livello di Hcy al FRS ha migliorato** significativamente la previsione del rischio, soprattutto negli individui a rischio intermedio di eventi cardiovascolari.

(J Am Coll Cardiol 2011;58:1025–33) © 2011 American College of Cardiology Foundation  
Homocysteine and Reclassification of Cardiovascular Disease Risk

# Omocisteina e Ictus

## Overview of homocysteine

Authors: Robert S Rosenson, MD, C Christopher Smith, MD, Kenneth A Bauer, MD

Section Editor: Mason W Freeman, MD

Deputy Editor: Sara Swenson, MD

[Contributor Disclosures](#)

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.

Literature review current through: Feb 2026. | This topic last updated: Mar 05, 2026.

Livelli elevati di omocisteina sono stati associati a un aumento del rischio di malattie cardiovascolari e cerebrovascolari. **Tuttavia, a differenza dei fattori di rischio modificabili come ipertensione, ipercolesterolemia, fumo e diabete, non è stato dimostrato che la riduzione dell'omocisteina prevenga gli eventi cardiovascolari .**

### Review

**Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke**  
A Meta-analysis

[Cite](#) [Permissions](#) [Metrics](#)

JAMA  
Published Online: October 23/30, 2002  
2002;288;(16):2015-2022.  
doi:10.1001/jama.288.16.2015

# Omocisteina e Ictus

## Overview of homocysteine

Authors: Robert S Rosenson, MD, C Christopher Smith, MD, Kenneth A Bauer, MD

Section Editor: Mason W Freeman, MD

Deputy Editor: Sara Swenson, MD

[Contributor Disclosures](#)

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.

Literature review current through: Feb 2026. | This topic last updated: Mar 05, 2026.

**dati MEDLINE di articoli pubblicati da gennaio 1966 a gennaio 1999.** Gli studi rilevanti sono stati identificati mediante ricerche sistematiche della letteratura per tutti gli studi osservazionali riportati sulle associazioni tra rischio di CAD o ictus e concentrazioni di omocisteina. .

Gli studi sono stati inclusi se avevano dati disponibili entro gennaio 1999 sulle concentrazioni totali di omocisteina nel sangue, sul sesso e sull'età al momento dell'evento

### Review

## Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke

A Meta-analysis

[Cite](#) [Permissions](#) [Metrics](#)

JAMA

Published Online: October 23/30, 2002

2002;288;(16):2015-2022.

doi:10.1001/jama.288.16.2015

# Omocisteina e Ictus

## Overview of homocysteine

Authors: Robert S Rosenson, MD, C Christopher Smith, MD, Kenneth A Bauer, MD

Section Editor: Mason W Freeman, MD

Deputy Editor: Sara Swenson, MD

[Contributor Disclosures](#)

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.

Literature review current through: Feb 2026. | This topic last updated: Mar 05, 2026.

**Dopo l'aggiustamento per i fattori di rischio cardiovascolare noti, la metanalisi dei 12 studi prospettici valutati ( Ictus 463 e 1855 patologie cardiache coronariche ) un livello di omocisteina inferiore del 25% (circa 3 micromoli/L) è stato associato a un rischio inferiore di cardiopatia ischemica del 11%(odds ratio [OR] 0,89, IC 95% 0,83-0,86) e ictus del 20% (OR 0,81, IC 95% 0,69-0,95).**

Review

Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke

A Meta-analysis

[Cite](#) [Permissions](#) [Metrics](#)

JAMA

Published Online: October 23/30, 2002

2002;288(16):2015-2022.

doi:10.1001/jama.288.16.2015

# Omocisteina e Ictus

## Overview of homocysteine

Authors: Robert S Rosenson, MD, C Christopher Smith, MD, Kenneth A Bauer, MD

Section Editor: Mason W Freeman, MD

Deputy Editor: Sara Swenson, MD

[Contributor Disclosures](#)

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.

Literature review current through: Feb 2026. | This topic last updated: Mar 05, 2026.

Gli studi genetici:

Negli Stati Uniti, circa il 30% della popolazione è eterozigote per la variante termolabile dell'MTHFR e il 10% è omozigote.

Ad esempio, in una **meta-analisi di 40 studi osservazionali** che hanno coinvolto 11.162 pazienti omozigoti per la variante termolabile della metilene tetraidrofolato reduttasi MTHFR (che produce livelli di omocisteina più elevati) e 12.758 controlli il **fenotipo MTHFR TT** è stato associato ad un maggior rischio vascolare.

Tuttavia, una successiva meta-analisi di studi di associazione a livello genomico comprendenti 31.400 casi e 92.927 controlli non ha trovato alcuna associazione rischio genetico CAD, **MA i livelli plasmatici di omocisteina non erano testati nella maggior parte degli individui.**

# Omocisteina e Ictus

**Livelli elevati di omocisteina sembrano essere associati a un aumento del rischio del sottotipo di ictus ischemico delle grandi arterie e possibilmente del sottotipo delle piccole arterie**

**non sembra essere associato a sottotipi di ictus cardioembolico o di altro tipo**

Diversi studi clinici hanno dimostrato che il trattamento con vitamine che riducono l'omocisteina non è utile per la prevenzione secondaria di malattie cardiovascolari o ictus

**Pertanto, lo screening dei pazienti con ictus ischemico o attacco ischemico transitorio per i livelli di omocisteina o i livelli di vitamine associate al metabolismo dell'omocisteina, non va effettuato**

.

## Overview of secondary prevention of ischemic stroke

**Authors:** Natalia S Rost, MD, MPH, FAAN, FAHA, Alexis N Simpkins, MD, PhD, MSCR, FAHA, FANA, FAAN

**Section Editor:** José Biller, MD, FACP, FAAN, FAHA

**Deputy Editor:** John F Dashe, MD, PhD

[Contributor Disclosures](#)

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.

Literature review current through: Feb 2026. | This topic last updated: Oct 13, 2025.

# Omocisteina e Ictus



Cochrane  
Library

Trusted evidence.  
Informed decisions.  
Better health.

Cochrane Database of Systematic Reviews

## Main results

In this third update, we identified three new randomised controlled trials, for a total of 15 randomised controlled trials involving 71,422 participants. Nine trials (60%) had low risk of bias, length of follow-up ranged from one to 7.3 years. Compared with placebo, there were no differences in effects of homocysteine-lowering interventions on myocardial infarction (homocysteine-lowering = 7.1% versus placebo = 6.0%; RR 1.02, 95% confidence interval (CI) 0.95 to 1.10,  $I^2 = 0\%$ , 12 trials; N = 46,699; Bayes factor 1.04, high-quality evidence), death from any cause (homocysteine-lowering = 11.7% versus placebo = 12.3%, RR 1.01, 95% CI 0.96 to 1.06,  $I^2 = 0\%$ , 11 trials, N = 44,817; Bayes factor = 1.05, high-quality evidence), or serious adverse events (homocysteine-lowering = 8.3% versus comparator = 8.5%, RR 1.07, 95% CI 1.00 to 1.14,  $I^2 = 0\%$ , eight trials, N = 35,788; high-quality evidence). Compared with placebo, homocysteine-lowering interventions were associated with reduced stroke outcome (homocysteine-lowering = 4.3% versus comparator = 5.1%, RR 0.90, 95% CI 0.82 to 0.99,  $I^2 = 8\%$ , 10 trials, N = 44,224; high-quality evidence). Compared with low doses, there were uncertain effects of high doses of homocysteine-lowering interventions on stroke (high = 10.8% versus low = 11.2%, RR 0.90, 95% CI 0.66 to 1.22,  $I^2 = 72\%$ , two trials, N = 3929; very low-quality evidence).

# Omocisteina e Ictus

[Intervention Review]

## Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Partici- pants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo or standard care	Homocysteine-lowering interventions (vitamins B6 (pyridoxine; pyridoxal); B9 (folic acid) or B12 (cyanocobalamin))				
<b>Myocardial infarction</b> Follow-up: 1 to 7.3 years	<b>60 per 1000</b>	<b>61 per 1000</b> (57 to 66)	<b>RR 1.02</b> (0.95 to 1.10)	46,699 (12 trials)	⊕⊕⊕⊕ <b>high</b>	
<b>Stroke</b> Follow-up: 1 to 7.3 years	<b>51 per 1000</b>	<b>46 per 1000</b> (42 to 50)	<b>RR 0.90</b> (0.82 to 0.99)	44,224 (10 trials)	⊕⊕⊕⊕ <b>high</b>	

# Omocisteina e Ictus

## Folate Supplements for Stroke Prevention Targeted Trial Trumps the Rest

Meir Stampfer, MD, DrPH<sup>1,2,3</sup>; Walter Willett, MD, DrPH<sup>1,2,3</sup>

JAMA

Published Online: April 7, 2015

2015;313;(13):1321-1322. doi:10.1001/jama.2015.1961

**Huo e colleghi<sup>1</sup> presentano i risultati del loro importante studio clinico sulla terapia con acido folico per la prevenzione primaria dell'ictus.** In uno studio randomizzato eseguito, 20.702 adulti con ipertensione sono stati randomizzati a ricevere enalapril da solo (n = 10.354) o enalapril in combinazione con 0,8 mg di acido folico (n = 10.348). **Come raccomandato dal comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza, lo studio è stato interrotto precocemente, dopo 4,5 anni, con l'emergere di una significativa riduzione dell'incidenza del primo ictus, endpoint primario, del 2,7% (282 eventi) nel gruppo enalapril-acido folico rispetto al 3,4% (355 eventi) nel gruppo enalapril da solo (hazard ratio, 0,79; IC 95%, 0,68-0,93).** **A ulteriore conferma di tale risultato, il beneficio è risultato più pronunciato nel sottogruppo di partecipanti allo studio con i livelli basali più bassi di folato plasmatico (ovvero <5,6 ng/mL), con tassi di primo ictus pari al 2,8% (73 eventi su 2600 partecipanti) nel gruppo enalapril-acido folico rispetto al 4,6% (116 eventi su 2548 partecipanti) nel gruppo enalapril da solo (hazard ratio, 0,61; IC 95%, 0,45-0,82).**

# Omocisteina e Ictus

- There were uncertain effects of enalapril plus folic acid compared with enalapril on stroke;

**approximately 143 (95% CI 85 to 428) people would need to be treated for 5.4 years to prevent 1 stroke, this evidence emerged from one mega-trial.**

- Trial sequential analyses showed that additional trials are unlikely to increase the certainty about the findings of this issue regarding homocysteine-lowering interventions versus placebo. Potential trials should be large and co-operative

# Aspetti di terapia

## Studi clinici:

Clinical trials of a vitamin intervention to reduce the risk of ischemic stroke in patients with hyperhomocysteinemia.

Clinical trial	Vitamin cofactor (mg/day)			Follow-up period (Year)	Number of patients	Conclusion
	Folate	VB <sub>12</sub>	VB <sub>6</sub>			
VISP (Toole et al. <a href="#">2004</a> )	2.5	0.4	25	7	3680	Ineffective
HOPE-2 (Saposnik et al. <a href="#">2009</a> )	2.5	1	50	5	5522	Effective
VITATOPS (Vitatops Trial Study Group <a href="#">2010</a> )	2	0.5	25	9	8164	Ineffective

# Omocisteina e Ictus



Cochrane  
Library

Trusted evidence.  
Informed decisions.  
Better health.

Cochrane Database of Systematic Reviews

## Authors' conclusions

- there were no differences in effects of homocysteine-lowering interventions in the form of supplements of vitamins B6, B9 or B12 given alone or in combination comparing with placebo on myocardial infarction, death from any cause or adverse events.
- In terms of stroke, this review found a small difference in effect favouring to homocysteine-lowering interventions in the form of supplements of vitamins B6, B9 or B12 given alone or in combination comparing with placebo.

- .



**Cochrane**  
**Library**

<b>Date</b>	<b>Event</b>	<b>Description</b>
21 September 2021	Review declared as stable	This review topic is considered not to be a priority for the current scope of the Heart Group.

# Outline

- Ictus Ischemico
- Fattori di rischio dell'Ictus
- Omocisteina e Ictus
- **Linee guida e omocisteina**
- Ruolo biologico dell'omocisteina
- Cosa correla l'iperomocisteinemia all'ictus
- Aspetti di terapia

# Linee guida e Omocisteina

## AHA/ASA Secondary Stroke Prevention (2014 Guidelines)

Le linee guida AHA/ASA riconoscono l'iperomocisteinemia come una condizione specifica che richiede una gestione nei pazienti sopravvissuti a ictus/TIA, e raccomandano l'integrazione di vitamine del gruppo B per i pazienti con livelli elevati di omocisteina, sebbene le prove a supporto della prevenzione di ictus ricorrenti rimangano limitate.

# Linee guida e Omocisteina

## **AHA/ASA Secondary Stroke Prevention (2014 Guidelines)**

### Practical Treatment Targets & Monitoring

- Target: Plasma homocysteine  $<10 \mu\text{mol/L}$ .
- Primary prevention threshold: Treat if homocysteine  $\geq 14 \mu\text{mol/L}$ .
- Secondary prevention threshold: Treat if homocysteine  $\geq 11 \mu\text{mol/L}$ .
- Recheck homocysteine 6 weeks after initiating therapy to assess response.
- Supplementation is inexpensive, safe, and well-tolerated, supporting a favorable benefit-risk ratio even pending definitive trial data.

# Linee guida e Omocisteina

## World Stroke Organization (WSO) 2023 Global Synthesis

The WSO systematic review of 200 global stroke guidelines found strong consensus for:

- Establishing etiological diagnosis
- Managing hypertension, weight, diabetes, and lipids
- Lifestyle modification

Hyperhomocysteinemia management was not among the strong consensus recommendations across global guidelines, highlighting the gap between observational evidence and guideline-level recommendations.

# Linee guida e Omocisteina

## AHA/ASA 2024 Primary Stroke Prevention Guideline

Emphasizes broader risk factor screening and management, with strong recommendations for:

• Priority Area	• Recommendation
• Hypertension	• Screen and treat aggressively
• Dyslipidemia	• <b>PCSK9 inhibitors, statins</b>
• Diabetes	• GLP-1 receptor agonists (Class IA)
• Lifestyle	• Physical activity, diet, smoking cessation, sleep
• Social determinants	• Screen for adverse SDOH
• Sex-specific factors	• Screen for preeclampsia, early menopause, endometriosis

# Linee guida e Omocisteina

## AHA/ASA 2024 Primary Stroke Prevention Guideline

Hyperhomocysteinemia is not listed as a primary screening target in this guideline, reflecting the ongoing debate about its causal role and the modest benefit of B-vitamin supplementation in large RCTs.

2b	B-NR	3. In adults, folic acid supplementation and B-complex (folic acid, B <sub>12</sub> , B <sub>6</sub> ) vitamins supplementation for reducing the risk of stroke are not well established. <sup>89-91</sup>
----	------	--

# Linee guida e Omocisteina

## ESO Stroke Evidences 2026

Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for cardiovascular diseases, including coronary artery disease, stroke, and peripheral vascular disease.

Excess homocysteine may damage the endothelial lining of blood vessels, promote thrombosis, and accelerate atherosclerosis.

It can also contribute to neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease and cognitive decline due to neurotoxic effects.

# Linee guida e Omocisteina

## ESO Stroke Evidences 2026

### Composite Multi-Biomarker Panels (Beyond Hcy)

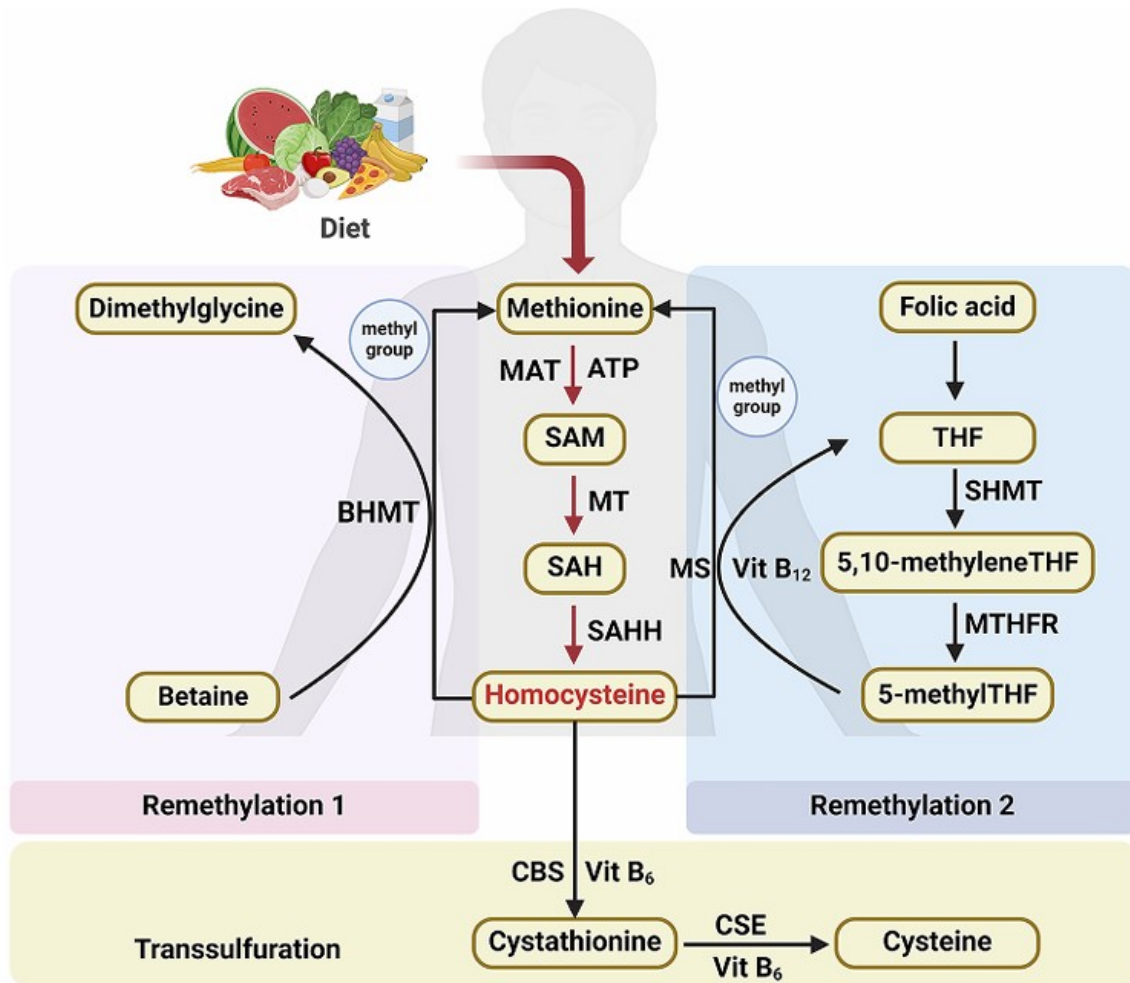
Research presented at the ESC Congress 2024 demonstrated that a composite panel of three independent, modifiable biomarkers — LDL-C + Lipoprotein(a) + high-sensitivity CRP — predicted cardiovascular risk more accurately than any single marker.

This paradigm of composite biomarker scoring is increasingly being applied to Hcy-related risk assessment

# Outline

- Ictus Ischemico
- Fattori di rischio dell'Ictus
- Omocisteina e Ictus
- Linee guida e omocisteina
- **Ruolo biologico dell'omocisteina**
- Cosa correla l'iperomocisteinemia all'ictus
- Aspetti di terapia

# Ruolo biologico dell'Omocisteina

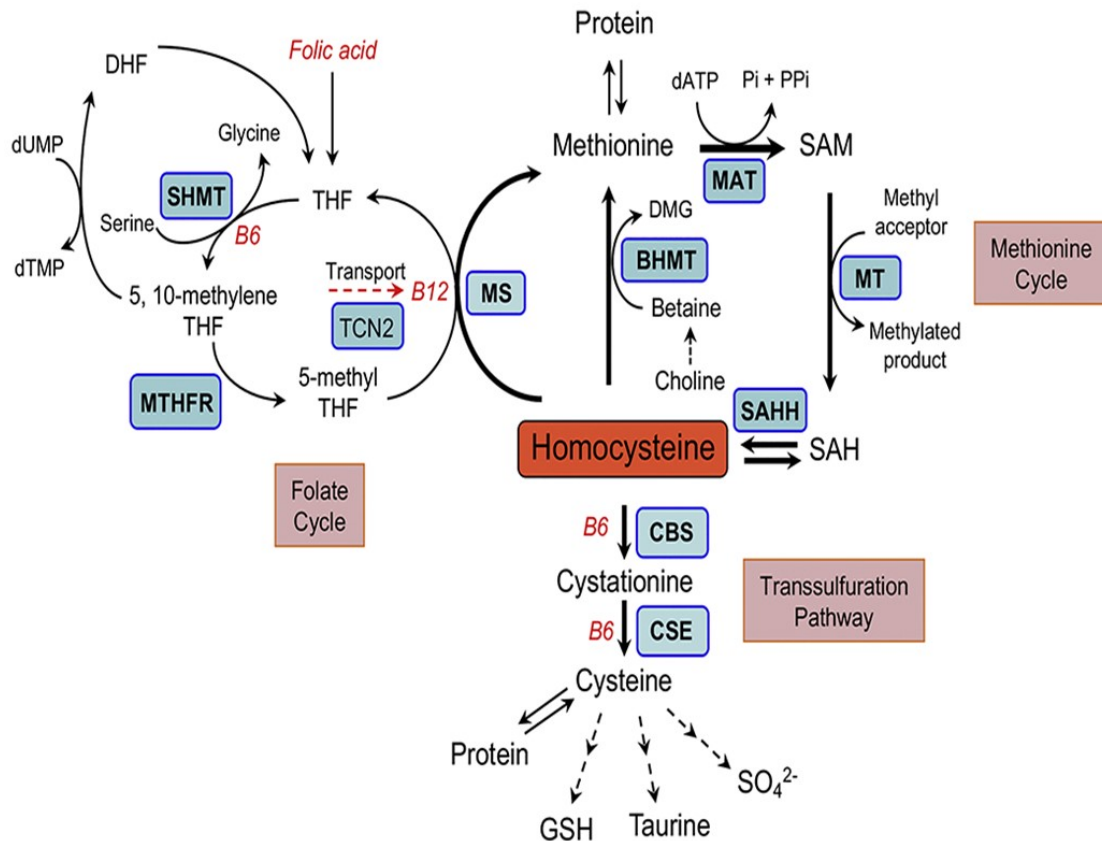


L'omocisteina è un amminoacido potenzialmente tossico formato nel ciclo di conversione della metionina in cisteina.

Livelli elevati di omocisteina plasmatica sono molto comuni e si riscontrano nel 5-7% della popolazione.

Livelli più elevati di omocisteinemia si riscontrano nell'omocistinuria.

# Ruolo biologico dell'Omocisteina



## Metabolismo dell'omocisteina

Due vie principali regolano i livelli plasmatici:

### Rimetilazione a metionina

Dipende da vitamina B12 e folati, coinvolge l'enzima metionina-sintasi e MTHFR.

### Trans-sulfurazione a cisteina

Regolata da cistationina β-sintasi (CBS)

Cofattore fondamentale: vitamina B6

Oltre alla dieta, mutazioni genetiche (es. MTHFR C677T) e carenze vitaminiche (B6, B12, acido folico) alterano questo equilibrio.

# Ruolo biologico dell'Omocisteina

## IPEROMOCISTEINEMIA

### Classificazione

#### Hyperhomocysteinemia: Treatment Guidelines & Clinical Management

#### Classification of Hyperhomocysteinemia

Category	Plasma Homocysteine Level
Normal	5–15 $\mu\text{mol/L}$
Mild/Moderate	15–30 $\mu\text{mol/L}$
Intermediate	30–100 $\mu\text{mol/L}$
Severe	>100 $\mu\text{mol/L}$

# Ruolo biologico dell'Omocisteina

## IPEROMOCISTEINEMIA

### Cause



#### Fattori Genetici

Mutazioni nei geni MTHFR, CBS e MTRR influenzano l'efficienza del metabolismo dell'omocisteina, aumentando il rischio cardiovascolare.



#### Fattori Ambientali

Carenze vitaminiche (B6, B12, folati), dieta, stile di vita e condizioni patologiche alterano la regolazione dell'omocisteina.



#### Interazione

L'effetto combinato di genetica e ambiente determina i livelli plasmatici di omocisteina.



#### Esposizione Esterni

Fumo, stress ossidativo e inquinanti peggiorano ulteriormente la regolazione metabolica.

# Outline

- Ictus Ischemico
- Fattori di rischio dell'Ictus
- Omocisteina e Ictus
- Linee guida e omocisteina
- Ruolo biologico dell'omocisteina
- **Cosa correla l'iperomocisteinemia all'ictus**
- Aspetti di terapia

# Cosa correla l'iperomocistemia all'Ictus

## 1-Disfunzione endoteliale da ridotta produzione NO

L'accumulo di Hcy inibisce la dimetilarginina dimetilaminoidrolasi (DDAH), l'enzima che degrada la dimetilarginina asimmetrica (ADMA) — un inibitore endogeno dell'eNOS — portando a una riduzione della biodisponibilità del NO

Riduzione del NO → compromissione della vasodilatazione → aumento del tono vascolare e della pressione sanguigna

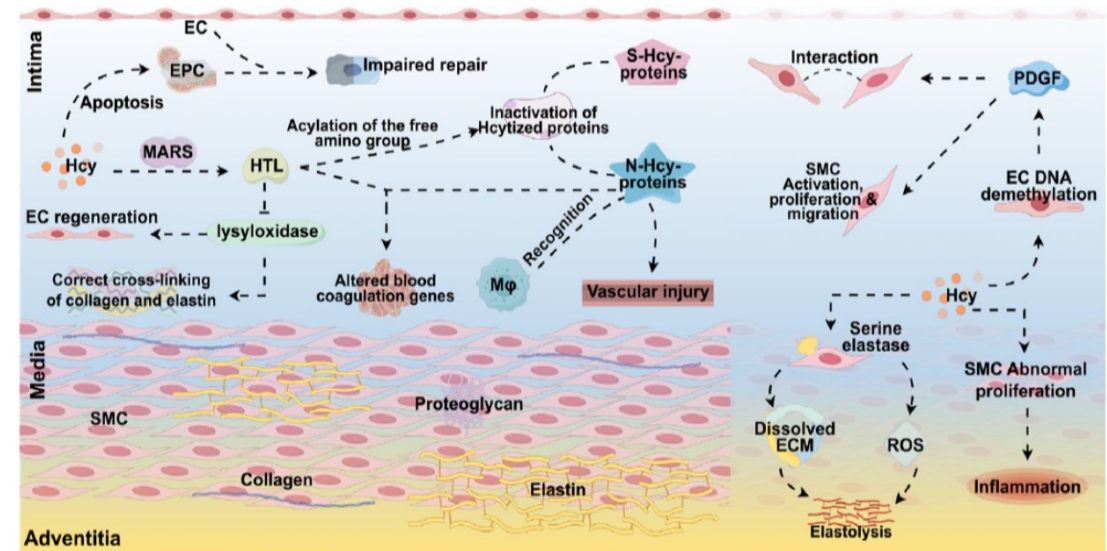


FIGURE 3 | Vascular damage. Homocysteine causes endothelial cell apoptosis, protein modification, abnormal proliferation of smooth muscle cells, etc.; at the same time, platelet-derived growth factor, elastase, etc. promote smooth muscle cell migration, inflammation, and elastase hydrolysis; these processes jointly lead to vascular structure damage and functional impairment.

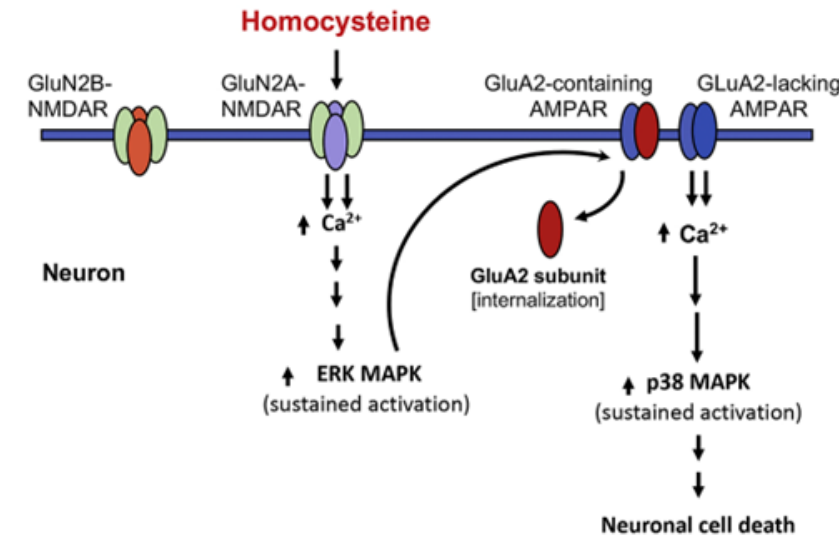
# Cosa correla l'iperomocistemia all'Ictus

## 2-Stress Ossidativo

Hcy si auto-ossida nel plasma, generando specie reattive di ossigeno (ROS) tra cui superossido e perossido di idrogeno.

Questi ROS:

- Ossidano il colesterolo LDL, favorendo l'aterogenesi
- Danneggiano le membrane cellulari endoteliali e il DNA
- Esauriscono le difese antiossidanti (glutazione, dismutasi superossida i mitocondri sono un bersaglio chiave: HHcy interrompe il metabolismo energetico mitocondriale, attiva la via apoptotica mitocondriale e altera la dinamica mitocondriale



# Cosa correla l'iperomocisteinemia all'Ictus

## 3- Disturbo della barriera emato-encefalica (BBB) attraverso attivazione di MMP-9

Hcy attiva **direttamente la metalloproteinasi della matrice-9 (MMP-9)**, che degrada i componenti della matrice extracellulare della BBB.

- La microscopia intravitale nei topi ha mostrato una perdita significativamente maggiore di venule piali dopo la somministrazione di Hcy
  - I topi knockout MMP-9 non hanno mostrato perdite cerebrali significative dopo l'esposizione a Hcy
  - La formazione di F-actina indotta da Hcy nelle cellule endoteliali (un marcatore di disturbo del citoscheletro) è stata abolita dall'inibizione MMP a largo raggio
- Questo meccanismo collega direttamente HHcy **alla permeabilità microvascolare cerebrale** e alla formazione di edema.

# Cosa correla l'iperomocisteinemia all'Ictus

## 4-Neuroinfiammazione

HHcy attiva cascate pro-infiammatorie:

- ↑ Citochine pro-infiammatorie (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ )
- ↓ Citochine antinfiammatorie
- Attivazione microgliale e segnalazione neuroinfiammatoria
- Apoptosi cellulare indotta da Hcy tramite mediatori infiammatori

# Cosa correla l'iperomocisteinemia all'Ictus

## 5- Aterotrombosi e rimodellamento vascolare

Proliferazione delle cellule muscolari lisce: Hcy stimola l'iperplasia intima → stenosi arteriosa

Sintesi HDL ridotta: Compromette il trasporto inverso del colesterolo

**Stato protrombotico:** Attiva i fattori di coagulazione (V, XII), inibisce la proteina C, riduce l'espressione della trombomodulina → promuove la formazione di trombo

**Attivazione piastrinica** Hcy incrementa l'aggregabilità e l'adesione delle piastrine

**Vasocostrizione:** Riduzione del NO e della prostaciclina → aumento del tono vascolare

# Cosa correla l'iperomocisteinemia all'Ictus

## 6-Neurotossicità diretta

### **Eccitotossicità glutammatergica**

L'omocisteina provoca eccitotossicità attivando i recettori glutammatergici NMDA, danneggiando i neuroni.

### **Produzione di radicali liberi**

L'aumentata produzione di radicali liberi causata dall'omocisteina induce stress ossidativo e danni neuronali.

### **Impatto sulla lesione ischemica**

Questi processi accentuano la morte cellulare e peggiorano le lesioni ischemiche post-ictus.

### **Conseguenze cliniche**

Livelli elevati di omocisteina si associano a deficit neurologici severi e prognosi peggiore.

# Cosa correla l'iperomocisteinemia all'Ictus

## 7. Disregolazione epigenetica

Come discusso precedentemente, HHcy promuove:

- L'ipermetilazione del promotore CBS → ulteriore accumulo di Hcy (ciclo auto-perpetuante)
- Alterazione dell'espressione genica tramite disregolazione dei microRNA e attività della demetilasi degli istoni.
- Silenziamento epigenetico dei geni protettivi vascolari

# Outline

- Ictus Ischemico
- Fattori di rischio dell'Ictus
- Omocisteina e Ictus
- Linee guida e omocisteina
- Ruolo biologico dell'omocisteina
- Cosa correla l'iperomocisteinemia all'ictus
- **Aspetti di terapia**

# Aspetti di terapia

**Prima di tutto... QUANDO DOSARE L'OMOCISTEINA?**

DECISION TO TEST

**In general, we only measure serum homocysteine in patients suspected of having homocystinuria.**

Patients with suspected homocystinuria — We measure homocysteine levels in patients with suspected homocystinuria and in first-degree relatives of patients with homocystinuria. Homocystinuria is suspected in children and adolescents with characteristic physical findings, developmental delay, or cardiovascular disease or thromboembolism.

Most major guidelines do not mandate routine homocysteine screening, primarily because large RCTs enrolled patients with mild HHcy, potentially underestimating benefit intermediate/severe categories.

**Up to date 2026**

# Aspetti di terapia



## Prima di tutto... QUANDO DOSARE L'OMOCISTEINA?

Generalmente, l'esame per il dosaggio dell'omocisteina nel sangue è richiesto nei seguenti casi:

- *quando si sospetti una possibile carenza di **vitamina B12** o di **folati** (persone malnutrite; anziani a causa di un ridotto assorbimento intestinale; alcolismo e abuso di droghe)*
- *in seguito ad un infarto del miocardio, a un ictus o a una trombosi venosa in assenza di fattori di rischio tradizionali (quali il fumo, l'**ipertensione arteriosa** e l'**obesità**)*
- *per valutare il rischio cardiovascolare associato all'età, all'abitudine al fumo, alla pressione arteriosa, alla **colesterolemia** totale e HDL, al **diabete** e al sesso del soggetto*
- *quando si sospetti la presenza di una malattia metabolica **rara** (omocistinuria)*

# Aspetti di terapia

## Come ridurre i livelli ematici di Omocisteina?

- Evitare uso eccessivo di alcol, caffè, astensione dal fumo
- Dieta con adeguato introito di alimenti ricchi di vitamine del gruppo B (verdure crude o cotte al vapore per evitare denaturazione)
- Integrazione vitaminica B2, B6, B9 e B12
- PREFERIRE L-METIL FOLATO ALL' ACIDO FOLICO
  - non risente dei polimorfismi genetici
  - supera la BBB
  - riduce i livelli di HCY di 3 volte rispetto all'acido folico maggior assorbimento e minor interazione con farmaci

**Acido folico** - verdure a foglia verde (es. Spinaci, broccoli), legumi (ad es. lenticchie, piselli, fagioli di lima), arancia

**Vitamina B2** - latte e derivati, uova, pesce (salmone), broccoli, spinaci, mandorle, carne, cereali e derivati del grano, fegato

**Vitamina B6** - Carni, pollame, pesce, verdure a foglia verde, legumi, semi, patate, latte, tuorli d'uovo, cereali, grano, frumento, germe di grano.

**Vitamina B12** - Carni bovine, pollame, pesce (in particolare granchio, ostriche, salmone e aringhe), fegato, reni, soia, succhi di frutta, prodotti lattiero-caseari, tuorli d'uovo, cereali fortificati pane

# Take Home message

## Coerenza tra Cochrane e Linee Guida Ictus

- Cochrane dimostra l'assenza di beneficio clinico rilevante →
- Linee guida Ictus Nazionali e internazionali non propongono né considerano i supplementi di vitamine B e acido folico come intervento di prevenzione CV.

## •Ruolo dell'omocisteina:

- Cochrane: **marker associato al rischio, ma non target terapeutico efficace.**
- Pertanto non va trattata come fattore di rischio modificabile da analizzare e trattare con terapia specifica.

# Take Home message

## **Valutazione del rischio:**

l'omocisteina può eventualmente rientrare **come marker aggiuntivo in contesti selezionati**

**Conformità a linee guida:** qualsiasi percorso di prevenzione CV

“evidence-based” deve poggiare sulla valutazione e la modifica dei fattori di rischio classici (lipidi, pressione, fumo, diabete, ecc.), non su supplementazione di vitamine B

**Grazie per  
l'attenzione!**

28 Marzo 2026

Dr.ssa MariaRosa Rottoli

