

NUOVI MODULATORI DEL RISCHIO CORONARICO: OMOCISTEINA E VITAMINE B

Alberto Lomuscio

INTRODUZIONE

OMOCISTEINA

METABOLISMO

L'omocisteina è un aminoacido solforato derivante dal metabolismo della metionina seguendo tre percorsi biochimici, dei quali uno richiede la presenza di vitamina B12, un altro la vitamina B6 e un terzo l'acido folico (folato) [1]: l'omocisteina può pertanto comparire quando uno o più di queste sostanze risulta carente nell'organismo, oppure quando si ha un aumento dell'apporto dietetico di metionina, che è contenuta nell'uovo, nel latte, nella carne e in minor misura nel pesce. Al giorno d'oggi è possibile dosare l'omocisteina nel sangue con tecniche immunoenzimatiche anche nei laboratori periferici.

Risale a quasi 4 decenni fa l'osservazione iniziale di una probabile correlazione tra elevati livelli ematici di omocisteina e comparsa di cardiovasculopatie: fu per primo Mc Cully [2], infatti, che osservò alterazioni arteriose su base aterosclerotica nell'autopsia di due bimbi affetti da omocistinuria e iper-omocisteinemia. La grande mole di studi realizzati nei decenni seguenti ha mostrato che in effetti l'aumento di omocisteina rappresenta un importante elemento di rischio aterotrombotico, anche se vi sono ancora molti punti oscuri in materia, come ad esempio l'incertezza riguardante l'impatto esatto sulla morbilità e mortalità cardiovascolare, e l'opportunità o meno di trattare l'iperomocisteinemia e quali siano i valori precisi ai quali ricondurre il livello ematico dell'aminoacido.

La Tabella 1 mostra gli effetti dell'omocisteina che giustificano la sua potenziale azione sulla facilitazione dell'aterosclerosi: come si può notare, la base fisiopatologica è rappresentata dal potenziamento dei fenomeni ossidativi a livello endoteliale.

Non è stato certo agevole definire i valori entro i quali l'omocisteina plasmatica può essere considerata normale, in quanto l'aminoacido è influenzato da svariati fattori biologici, come mostra la Tabella 2. Ciò nonostante, l'American Heart Association ha realizzato una scala di valori per classificare il grado di omocisteinemia, passando da valori di normalità (al di sotto di 15 micromoli/litro) a valori di estrema gravità (oltre 100): si veda a tal proposito la Tabella 3.

OMOCISTEINA COME FATTORE DI RISCHIO

Svariati studi si sono occupati del rapporto tra omocisteinemia e rischio cardiovascolare (Tabella 4), sottolineando l'impatto statistico che elevati valori di omocisteina plasmatica avevano nei confronti delle coronaropatie e dell'infarto, dell'ictus, delle vasculopatie periferiche [3-6]. In particolare, Boushey et Al, in una metanalisi della metà dello scorso decennio, ha suggerito l'importante concetto della possibilità di modificare i livelli ematici dell'omocisteina ricorrendo a supplementi vitaminici, tanto che pochi anni dopo negli Stati Uniti la FDA (Food and Drug Administration) ha indotto alcune categorie commerciali (produttori di alimenti a base di cereali, panificatori, etc) a supplementare gli alimenti con vitamine del gruppo B. Per verificare questo assunto, comunque, occorreranno ancora alcuni anni, in quanto sono ancora in corso negli Stati Uniti studi che stanno valutando l'impatto dell'aggiunta di vitamine del gruppo B in molti cibi.

VITAMINE DEL GRUPPO B

GENERALITA'

Le vitamine si dividono in *idrosolubili* e *liposolubili*: le prime vengono accumulate nel nostro corpo in quantità limitata, e quindi devono essere assunte in continuazione con l'alimentazione, allo scopo di mantenere nell'organismo la quantità sufficiente per svolgere le varie funzioni metaboliche (si rammenta che le vitamine non sono prodotte dall'organismo, e sono indispensabili per cooperare con diversi enzimi e per catalizzare varie reazioni biochimiche). Le vitamine idrosolubili sono tutte le vitamine del gruppo B (tra le quali vi sono appunto la B6, i folati e la B12) e la vitamina C (acido ascorbico). Le vitamine liposolubili sono invece la vitamina A, la E, la D e la K.

Nella Tabella 5 sono elencate le fonti alimentari e gli effetti della carenza delle tre principali vitamine che presentano le importanti correlazioni con l'omocisteina trattate nei paragrafi precedenti.

Un dato importante, emerso negli ultimi anni, è che alcune vitamine del gruppo B potrebbero esplicare la loro azione difensiva sul cuore e sul circolo anche indipendentemente dall'omocisteina. Per esempio, in un lavoro sull'animale [7] che ha studiato la correlazione tra omocisteina, vitamine anti-omocisteina e aterosclerosi, è emerso che l'azione contro l'aterosclerosi delle vitamine B era indipendente dall'omocisteina: è pertanto probabile che il meccanismo tramite il quale le vitamine suddette si oppongono ai processi aterosclerotici sia in tutto o in parte non correlabile coi livelli plasmatici di omocisteina.

VITAMINA B6

Risale a oltre mezzo secolo fa l'osservazione di lesioni aterosclerotiche in scimmie alimentate con cibi privi di vitamina B6 [8]. Anche se non è ancora certo che la normalizzazione dei valori ematici della vitamina B6 possa determinare l'attenuazione dell'aterosclerosi, non mancano in letteratura studi che suggeriscono che l'aggiunta di tale vitamina alla dieta possa essere utile in tal senso [9-11]. Si è infatti visto che pazienti con sindrome del tunnel carpale o con patologie degenerative di natura reumatica associate a carenza di vitamina B6 e trattati con tale vitamina, avevano un'incidenza di infarto miocardico nettamente inferiore se paragonati a pazienti simili ma non trattati. Un altro studio [12] ha dimostrato la correlazione tra insufficienza di vitamina B6 e aterosclerosi carotidea, indipendentemente dall'omocisteinemia; e in un altro ancora [13] si è visto che pazienti con pregresso infarto miocardico presentavano valori ematici di vitamina B6 molto più bassi dei pazienti di controllo.

Rilevante è pure il contributo offerto dallo European Concerted Action Project [14-16], che ha valutato circa 1600 pazienti e che ha dimostrato anche in questo caso che il rischio cardiovascolare era correlato con bassi valori di vitamina B6, ma indipendentemente dall'omocisteina; si è anche visto che le donne in pre-menopausa presentano un aumento doppio-triplo di malattia cardiovascolare se i livelli di vitamina B6 sono bassi. In un'altra patologia, ossia la trombosi venosa profonda, è stata dimostrata una correlazione inversa tra i livelli di vitamina B6 e la patologia in questione: elevati valori di omocisteina e bassi valori di vitamina B6 nel sangue erano associati a un elevato rischio di trombosi venosa profonda indipendentemente dai fattori di rischio noti.

Da quanto detto si evince che l'effetto protettivo della vitamina B6 è mediato non solo dalla riduzione dell'omocisteinemia, ma anche da altri meccanismi indipendenti da essa.

VITAMINA B12

Nonostante ampi studi in proposito, non si è mai trovata alcuna dimostrazione convincente di un'eventuale relazione indipendente tra rischio cardiovascolare e vitamina B12. Anche se non è

stata ancora detta la parola “fine” sull’argomento, la relazione tra livelli di vitamina B12 e rischio cardiovascolare, indipendentemente dai valori di omocisteinemia, resta piuttosto controversa e improbabile [18].

ACIDO FOLICO

Sempre il grande lavoro multicentrico caso-controllo European Concerted Action Project [14-16] ha dimostrato che bassi valori ematici di acido folico sono anch’essi correlati a un aumentato rischio di malattia cardiovascolare, solo parzialmente giustificato dai più elevati livelli di omocisteina. Un altro studio caso-controllo [19] su pazienti cardiopatici ischemici ha evidenziato che i folati condizionano il rischio coronarico in modo indipendente dall’omocisteina, e in un altro ancora, sempre su coronaropatici, si dimostra al contrario che l’ampio uso di alimenti a base di verdure rappresenta una protezione contro l’infarto miocardico.

CONCLUSIONI

Da quanto esposto si può concludere che i valori ematici di vitamina B6 e acido folico sono strettamente correlati con il rischio cardiovascolare, mentre per la B12 mancano dati conclusivi. E la dimostrata indipendenza dall’omocisteina sembra essere confermata anche dalle dimostrazioni degli effetti in vitro di queste due vitamine, che indicano un potere antiaterogeno diretto. Anche se gli studi clinici confermano il ruolo delle due vitamine nel proteggere il cuore, sono necessari comunque ulteriori dati per poter far entrare a pieno titolo questo tipo di terapia nei comuni protocolli clinici di uso corrente.

E’ opportuno a questo punto segnalare un’eccezione all’uso di queste vitamine nei pazienti a rischio di coronaropatia, eccezione che vale soltanto per i portatori di stent coronarico: in un recente studio si è infatti visto che la terapia con folati e vitamina B6 in coronaropatici con stent aveva aumentato il rischio di restenosi, probabilmente perchè la proliferazione della componente cellulare della parete vasale viene stimolata dall’elevato apporto di queste vitamine. Tale osservazione suggerisce i possibili meccanismi d’azione dell’omocisteina sulla placca aterosclerotica e concorderebbe con chi sostiene che la sostanza ha un effetto aterogeno per la sintesi della superossido-dismutasi, ossia di radicali liberi, più che di fattori di crescita dell’intima.

BIBLIOGRAFIA

1. Clarke R et Al: Assessment of homocysteine as a cardiovascular risk factor in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 2001, 38:624
2. Mc Cully KS: Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969,56:111
3. Clarke R et Al: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991,324:1149
4. Stampfer MJ et Al: A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992,268:877
5. Nygard O et Al: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997,337:230
6. Boushey CJ et Al: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits in increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995,274:1049
7. Zhou J et Al: Effects of vitamin supplementation and hyperhomocysteinemia on atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2003,168:255

8. Rinehart J et Al: Arteriosclerotic lesions in pyridoxine-deficient monkeys. *Am J Pathol* 1949,25:481
9. Ellis JM et Al: Prevention of myocardial infarction by vitamin B6. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1995,89:208
10. Franzblau A et Al : Vitamin B6, vitamin C and carpal tunnel syndrome. *J Occup Environ Med* 1998,40 :305
11. Holm G et Al : Carpal tunnel syndrome : current theory, treatment, and the use of B6. *J Acad Nurse Pract* 2003,15:18
12. Selhub J et Al: Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995,332:286
13. Serfontein WJ et Al: Plasma pyridoxal-5-phosphate level as risk index for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1985,55:357
14. Graham IM et Al: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997, 277:1775
15. Robinson K et Al: Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation* 1998,97:437
16. Verhoef P et Al: Homocysteine, vitamin status and risk of vascular disease: effects of gender and menopausal status. European COMAC Group. *Eur Heart J* 1999,20:1234
17. Cattaneo M et al: Low plasma levels of vitamin B6 are independently associated with a heightened risk of deep-vein thrombosis. *Circulation* 2001,104:2442
18. Granieri M et Al: Le vitamine del gruppo B come nuove variabili correlate al rischio cardiovascolare. *Ital Heart J Suppl* 2005,6:1
19. Silberberg JS et Al: Association between plasma folate and coronary disease independent of homocysteine. *Am J Cardiol* 2001,87:1003
20. Hernandez-Diaz S et Al: Dietary folate and the risk of nonfatal myocardial infarction. *Epidemiology* 2002,13:700
21. Lange H et Al: Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004,350:2673

TABELLE

TABELLA 1
AZIONI DELL'OMOCISTEINA (+ = AUMENTO; - = RIDUZIONE)

Proliferaazione cellule muscolari lisce endoteliali	+
Ossidazione delle LDL	+
Attività della Proteina C	-
Attività dell'AT III	-
Adesività delle piastrine	+
Aggregazione delle piastrine	+
Dismissione di superossido-dismutasi	+
Vasodilatazione	-
Attivazione di fattori coagulativi	+
Collagene sottoendoteliale	+
Ispessimento intinale	+

TABELLA 2
FATTORI CHE AUMENTANO L'OMOCISTEINA PLASMATICA

MODIFICABILI

1. Sedentarietà
 2. Fumo di sigaretta
 3. Caffè
 4. Psoriasi
 5. Ipotiroidismo
 6. Nefropatie
 7. Psoriasi
 8. Ipovitaminosi B
 9. Farmaci:
 - a) Corticosteroidi
 - b) Fibrati
 - c) Diuretici
 - d) Fenitoina
 - e) Pillola anticoncezionale
 - f) Metotrexate
 - g) Ciclosporina
-

NON MODIFICABILI

1. Sesso maschile
2. Età
3. Deficit su base genetica
4. Trapianti

TABELLA 3
VALORI DI OMOCISTEINEMIA

NORMALI	< 15	micromoli/litro
LIEVI	15 – 30	“
INTERMEDI	30 – 100	“
GRAVI	> 100	“

TABELLA 4
PRINCIPALI STUDI DEL DECENNIO SCORSO SULL'OMOCISTEINA

AUTORE	TIPO DI STUDIO	NUMEROSITA'	RISULTATI
Clarke [3]	Retrospettivo	38 ictus 60 coronaropatie 25 vasculopatie	Relazione diretta tra iperomocisteinemia e patologie studiate
Stampfer [4]	Prospettico	15.000 medici	Maschi con omocisteina > 12% del normale hanno rischio di infarto triplicato
Nygaard [5]	Prospettico	587 pazienti	Stretta relazione tra iperomocisteinemia e mortalità per coronaropatia
Boushey [6]	Metanalisi	(Più lavori)	Il tasso di coronaropatia da omocisteina è del 10%; utilità delle vitamine B

TABELLA 5

FONTI ALIMENTARI

EFFETTI DELLA CARENZA

VITAMINA B6

- | | |
|----------------------------|--|
| - Carne | - Cute (glossite, stomatite, lesioni seborroiche del viso) |
| - Fegato | - Sistema nervoso (convulsioni, tunnel carpale) |
| - Pane e cereali integrali | - Alterazioni dell'eritropoesi |
| - Soia | |
| - Verdure | |

VITAMINA B9 (Folati)

- | | |
|-------------------------|--|
| - Verdure verdi fresche | - Eritropoesi (anemia megaloblastica) |
| - Fegato | - Sistema nervoso (rare anomalie neurologiche) |
| - Lievito | |
| - Frutta | |

VITAMINA B12

- | | |
|----------|--|
| - Fegato | - Eritropoesi (anemia megaloblastica) |
| - Carne | - Sistema nervoso (rigonfiamento neuronale, demielinizzazione e morte dei neuroni) |