

# Iperomocisteinemia e progressione delle nefropatie

P. Finocchiaro<sup>1</sup>, C. Zoccali<sup>2</sup>

<sup>1</sup> U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene, Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria

<sup>2</sup> CNR-IBIM, Consiglio Nazionale delle Ricerche Istituto di Bio-Medicina Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia delle Malattie Renali e dell'Iperensione Arteriosa, Reggio Calabria

## Hyperhomocysteinemia and progression of renal disease

*The relationship between hyperhomocysteinemia and cardiovascular damage is well known, whereas the role of this alteration in renal disease progression has been scarcely studied. Experimental studies demonstrated that exposure to high levels of homocysteinemia causes glomerular and interstitial damage which is remarkably proportional to the serum concentration of this aminoacid. Until now the renal effects of hyperhomocysteinemia in man has been investigated only in observational studies. The Hoorn study, a prospective study in a Dutch population, showed that the plasma homocysteine is a strong predictor of proteinuria in diabetic and non diabetic subjects. Findings in this study were recently confirmed in a cohort study in 7500 Japanese because plasma homocysteine predicted the onset of renal failure in this population. NO-dependent endothelial dysfunction triggered by homocysteine via reduction of the activity of the enzyme that metabolizes Asymmetric Dimethylarginine (dmethylarginine dimethylaminohydrolase) is a likely mechanism whereby hyperhomocysteinemia causes cardiovascular and renal damage as well. (G Ital Nefrol 2005; 22: 590-6)*

**KEY WORDS:** Homocysteine, Progression of renal diseases, Endothelial damage, Nitric oxide

**PAROLE CHIAVE:** Omocisteina, Progressione delle nefropatie, Danno endoteliale, Ossido nitrico

## Introduzione

Il problema delle complicazioni cardiovascolari nelle malattie renali progressive ha ormai raggiunto su scala epidemiologica dimensioni allarmanti (1) ed è ormai considerato "il problema" della Nefrologia (2). L'identificazione dei meccanismi di progressione del danno renale, soprattutto quelli che possono essere modificati con interventi terapeutici, è essenziale per arrestare l'evoluzione di queste malattie. Negli ultimi 15 anni la comprensione che il sistema renina-angiotensina è un *target* sensibile agli interventi farmacologici per ridurre la velocità di progressione dell'insufficienza renale e l'identificazione dell'ipertensione arteriosa e della proteinuria come mediatori del danno renale e solidi *end-point* surrogati, hanno realizzato un vero salto di qualità della nostra specialità. La cura dell'ipertensione e della proteinuria tuttavia non garantiscono l'arresto dell'evoluzione delle nefropatie. Infatti, la maggior parte delle malattie renali progredisce verso l'insufficienza renale terminale per cause non ancora ben definite (3). Un altro

progresso importante che si è verificato negli anni più recenti è lo stretto parallelismo tra i fattori di danno cardiovascolare e quelli di danno renale. A questo riguardo è da sottolineare l'importanza emergente dell'ipercolesterolemia (4) e dell'infiammazione (5). Nella prima metà degli anni '90 numerosi studi hanno dimostrato che la concentrazione plasmatica dell'omocisteina costituisce un fattore di rischio indipendente per l'aterosclerosi e già nel 1996 la *Food and Drug Administration* ha consigliato la supplementazione con acido folico degli alimenti di largo consumo. Mentre numerosi studi hanno evidenziato una chiara correlazione tra l'omocisteinemia ed il danno cardiovascolare (6) e tra la concentrazione plasmatica dell'omocisteina ed il filtrato glomerulare (7, 8), il rapporto tra omocisteinemia e progressione delle nefropatie è stato poco studiato nell'uomo. L'ipotesi è stata valutata in studi *in vitro* e su modelli animali. Questi studi hanno mostrato che alti livelli di omocisteina hanno un significativo potenziale nefrolesivo. Peraltro gli studi clinici finora effettuati sono retrospettivi o, se prospettici, di natura osservazionale.

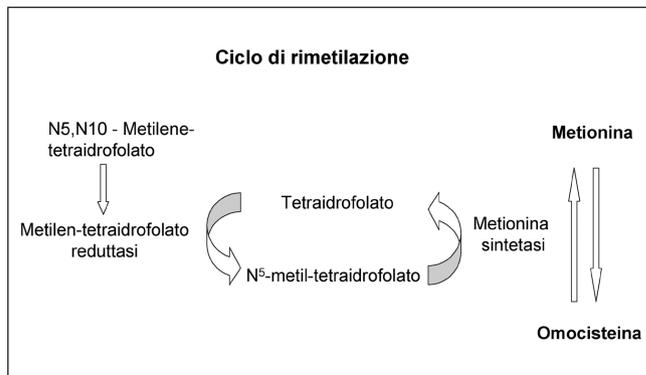
Nell'insieme i dati disponibili sull'uomo sono controversi.

Questa rassegna ha l'obiettivo di presentare il panorama delle conoscenze circa i rapporti tra malattie renali progressive ed omocisteina. Dagli studi sperimentali su modelli animali si passerà alle evidenze cliniche, delineando le luci e le ombre degli studi clinici fin qui fatti e le prospettive per ulteriori studi finalizzati a chiarire se l'omocisteinemia può essere un'efficace area di intervento per ritardare la progressione delle nefropatie.

## Studi su modelli animali e studi *in vitro*

I modelli animali per ottenere un aumento del *pool* "whole body" di omocisteina si basano sulla nozione che un eccesso di omocisteina può essere generato con diete ad alto contenuto di metionina associate o meno ad un apporto scarso di folati. L'interazione metabolica tra metionina e folati negli *step* che regolano la sintesi ed il metabolismo dell'omocisteina è schematizzato nella Figura 1. Esistono almeno 7 studi sperimentali nell'animale che hanno seguito un approccio rigoroso e ben congegnato.

Nel primo (9), effettuato in ratti *Sprague Dawley* di 8 settimane di età, l'iperomocisteinemia è stata indotta su base cronica alimentando i ratti con 1 g/kg di metionina per 6 settimane. In questi animali il sovraccarico di omocisteina ha innescato l'insorgenza di proteinuria la cui entità si correlava significativamente con i livelli plasmatici di omocisteina. Il danno glomerulare, assente negli animali controllo, nei trattati con metionina era caratterizzato da un mesangio espanso ed ipercellulare, da anse capillari collassate e fibrosi. È interessante rilevare che in questo modello di iperomocisteinemia la nefropatia non si accompagnava ad ipertensione. Pertanto l'iperomocisteinemia sembra produrre un danno vascolare del tutto indipendente dall'ipertensione arteriosa. Il meccanismo responsabile della sclerosi glomerulare in questo modello è poco chiaro e in un secondo studio, gli stessi Autori (10), dato che in numerosi studi precedenti è stato dimostrato che l'adenosina ha un effetto protettivo (vasodilatante ed antiaggregante piastrinico) sul sistema cardiovascolare, hanno ipotizzato che l'iperomocisteinemia potrebbe associarsi ad una riduzione dei livelli plasmatici e tissutali di adenosina. La S-adenosilomocisteina idrolasi, un enzima bidirezionale, converte la S-adenosilmetionina in S-adenosilomocisteina. La conversione è amplificata dalla presenza di alti livelli di omocisteina. Sia sul plasma che su omogenati di tessuto renale di ratti *Sprague-Dawley*, alti livelli di omocisteina determinano un maggior consumo di adenosina. Bassi livelli di adenosina potrebbero compromettere il potenziale di vasodilatazione dei circoli coronarico e cerebrale, accentuare l'aggregazione piastrinica e la proliferazione delle cellule muscolari lisce o mesangiali. Quindi, almeno in parte, una riduzione dell'adenosina potrebbe rappresentare un importante mediatore della sclerosi glomerulare indotta dalla iperomocisteinemia. Nel terzo



**Fig. 1** - La metionina è un aminoacido essenziale che proviene dalla dieta ma che può anche essere sintetizzato dall'organismo per metilazione dell'omocisteina, aminoacido intermedio, per opera dell'enzima metionina sintetasi vitamina B12 dipendente. La sintesi necessita di un gruppo metilico, donato dal N5,N10-metilenetetraidrofolato, e dell'enzima catalizzatore che è la metilenetetraidrofolato riduttasi.

studio (11), che esplorava l'effetto di gradi crescenti di iperomocisteinemia, gli animali (ratti *Fisher*) sono stati suddivisi in 5 gruppi ed alimentati per 12 settimane con diete in cui la quantità di metionina e/o la restrizione di folati erano diversificati per generare gruppi con una iperomocisteinemia di gravità crescente. In accordo all'ipotesi che l'iperomocisteinemia è nefrolesiva, i ratti presentavano un quadro istologico di gravità proporzionale ai livelli di omocisteinemia ottenuti con la dieta. Il danno tubulo-interstiziale era particolarmente drammatico negli animali con la massima concentrazione di omocisteina: tubuli atrofici e spesso dilatati, infiltrato di mononucleati, abbondante tessuto fibroso interstiziale disposto a bande come spesso si riscontra nelle lesioni ischemiche. L'interstizio nel gruppo di controllo invece non mostrava alterazioni. In un altro modello sperimentale (12), su ratti *Wistar* di 3 mesi di età, è stato dimostrato che l'iperomocisteinemia si associa ad una alterata funzione endoteliale attribuibile allo stress ossidativo indotto da questa sostanza. La rapida formazione di radicali liberi riduce la biodisponibilità di NO, altera la via metabolica L-Arginina-NO ed incrementa le resistenze vascolari renali con conseguenti effetti negativi sul flusso plasmatico renale e sul filtrato. Tuttavia gli stessi Autori in un recente lavoro su un altro ceppo di ratti (ratti *Wistar*) con normale funzione renale (13), non hanno riscontrato alterazioni istopatologiche nel gruppo di ratti nei quali era stata indotta una moderata iperomocisteinemia rispetto ai controlli. Nonostante l'aumento dell'omocisteina si associava ad un incremento della pressione arteriosa media e delle resistenze renali e ad un calo del filtrato glomerulare, in questo modello lo studio istopatologico non mostrava alcuna variazione. È quindi evidente che l'iperomocisteinemia si associa ad una alterata funzione endoteliale ma le conseguenze funzionali ed istopatologiche possono variare in relazione alla specie ed al ceppo animale.

L'ossido nitrico ha un ruolo fondamentale nella regolazione del tono vascolare e nella prevenzione delle alterazioni pro-aterosclerotiche. Queste azioni protettive sono di grande importanza anche a livello renale in quanto i ratti *Wistar Furth*, geneticamente dotati di una elevata capacità di sintetizzare ossido nitrico, hanno una bassa o nulla progressione verso l'insufficienza renale dopo nefrectomia subtotale (5/6), mentre i ratti *Sprague Dawley*, che hanno un potenziale di sintesi di NO molto più basso, evolvono rapidamente verso l'insufficienza renale dopo la stessa ablazione di massa renale (14). La Dimetil Arginina Asimmetrica (ADMA) che è un inibitore endogeno della sintesi dell'ossido nitrico (NOS) potrebbe essere un fattore coinvolto nel danno cardiovascolare e renale indotto da alti livelli di omocisteina. A questo riguardo è particolarmente interessante notare che nelle cellule endoteliali *in vitro* la sintesi di ADMA aumenta in misura proporzionale alla quantità di omocisteina del *medium* (15). L'incremento della sintesi di ADMA da parte dell'omocisteina sembra dipendere da una ridotta attività della DDAH (dimetilarginina dimetilamino-idrolasi), enzima che degrada l'ADMA. È ipotizzabile che i gruppi sulfidrilici dell'omocisteina alterano la struttura e/o la configurazione di questo enzima riducendone l'attività. L'effetto dell'omocisteina sulla sintesi di ADMA è ascrivibile a meccanismi di ossidazione in quanto l'aggiunta di PDTC, un antiossidante intracellulare, riporta alla norma l'attività della DDAH.

Di notevole interesse perché effettuato in un modello sperimentale molto vicino all'uomo nella scala evolutiva, è uno studio randomizzato *crossover* condotto su 16 scimmie adulte (16). In questo modello l'ADMA era circa 3 volte più elevata negli animali resi iperomocisteinemici con una dieta ricca in metionina. I livelli plasmatici di ADMA correlavano significativamente con quelli di omocisteina e le carotidi degli stessi animali mostravano una alterata risposta al rilassamento indotto dall'acetilcolina rispetto ai controlli. Nello stesso studio si dimostrava che il rilascio di ADMA dalle cellule endoteliali in coltura aumentava in maniera proporzionale alla concentrazione di metionina nel *medium* e che l'incubazione con omocisteina produceva un incremento significativo dell'ADMA. Il fenomeno era reversibile in presenza di un inibitore della metilazione come la S-adenosilomocisteina ma non con l'aggiunta di vitamine del gruppo B.

## Test di verifica

**1) Dagli studi sperimentali su modelli animali emerge che l'iperomocisteinemia è potenzialmente nefrolesiva. Tuttavia in qualche studio non sono state riscontrate le alterazioni istopatologiche attese. Quale delle seguenti ipotesi può spiegare la non univocità dei risultati?**

- a. I ratti sono meno sensibili delle scimmie allo stress ossidativo

- b. Alcuni ratti (*Wistar*) sono geneticamente dotati di una maggiore capacità di sintesi di NO  
c. Alcuni ceppi di ratti sono geneticamente dotati di una maggiore attività dell'enzima NADP  
d. Variabilità degli effetti vascololesivi dell'omocisteinemia in relazione agli animali utilizzati  
e. Entrambi i punti b + d.

**2) Negli animali da esperimento resi iperomocisteinemici, la sclerosi glomerulare potrebbe dipendere da una delle seguenti ipotesi?**

- a. Azione ossidante dell'omocisteina  
b. Azione ossidante dell'adenina  
c. L'omocisteina induce una grave ipertensione arteriosa  
d. Maggiore consumo di adenosina  
e. Entrambi i punti a + d.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## Studi sull'uomo

Il primo studio osservazionale (17) in cui sono stati correlati l'omocisteina con il declino del filtrato glomerulare derivava da un'analisi secondaria di un'indagine dei primi anni '90 per chiarire il ruolo delle lipoproteine nella progressione dell'insufficienza renale. In questo studio 63 pazienti non diabetici (49 uomini e 14 donne) con insufficienza renale moderata-severa sono stati seguiti per un periodo di 3 anni. Nei 3 anni di *follow-up* il filtrato (Cr-EDTA *clearance*) subiva un decremento di circa 4 mL/min. I valori medi basali di omocisteinemia totale plasmatica erano 28.3  $\mu\text{mol/L} \pm 12$  ed il filtrato iniziale era  $42 \pm 15.5$  mL/min. Nonostante l'omocisteina correlasse in maniera inversa con il filtrato ( $r: -0.31, p: < 0.01$ ), l'analisi di regressione lineare tra omocisteina e declino del GFR non risultava significativa. Pertanto in questo studio, basato su una analisi retrospettiva di una serie clinica, l'iperomocisteinemia non prediceva la progressione dell'insufficienza renale. Il secondo studio (18) è un sottoprogetto dello studio MDRD *study*, un trial multicentrico, controllato e randomizzato il cui end point primario era quello di valutare se una dieta a contenuto proteico ridotto ed il controllo dell'ipertensione rallentano la progressione delle nefropatie. Nella quasi totalità dei pazienti (804/840) è stato possibile dosare l'omocisteina. Come è noto in questo studio i fattori associati alla perdita di funzione renale erano sette: 1) malattia renale policistica; 2) entità della proteinuria; 3) pressione arteriosa; 4) basso HDL colesterolo; 5) bassa trasferrinemia; 6) razza negra. La *coorte* di questo studio era ampia e l'analisi dei dati più articolata del precedente. Tuttavia anche qui l'iperomocisteinemia all'inizio dello studio non si associava ad una perdita accelerata di funzione renale e le variazioni del filtrato

glomerulare non correlavano con nessuno dei predittori indipendenti di progressione dell'insufficienza renale. Il punto debole di questo lavoro era che l'obiettivo di studiare il potere predittivo dell'omocisteina non era un "goal" specifico dello studio MDRD. Pertanto non si poteva escludere che fattori di confondimento non misurati non avessero influenzato i livelli di omocisteina modificando i rapporti tra i livelli ematici di questa sostanza e l'*outcome* clinico.

Nei pazienti con nefropatia diabetica i risultati sono paragonabili a quelli ottenuti sui non diabetici. In uno studio osservazionale e prospettico su 157 pazienti con diabete di tipo I (19), la perdita di filtrato durante un *follow-up* di 7 anni correlava debolmente con l'omocisteina plasmatica. Tuttavia all'analisi multivariata che aggiustata per la pressione arteriosa, l'albuminuria, l'HbA1c, la colesterolemia ed il sesso, l'omocisteina non risultava un predittore indipendente della riduzione del filtrato.

Probabilmente lo studio più articolato finora disponibile sui rapporti tra omocisteina e danno renale è lo studio *Hoorn* che è uno studio prospettico su circa 2500 cittadini della città di Hoorn ("*Hoorn Study*") reclutati con criteri random. I soggetti arruolati erano sani e senza evidenza di danno renale. L'end-point di questo studio era l'insorgenza di danno renale subclinico definito in base alla microalbuminuria. A differenza degli altri due studi, la presenza di iperomocisteinemia qui risultava predittiva del danno cardiovascolare e/o danno renale subclinico. Infatti, un incremento dell'omocisteina di 5  $\mu\text{mol/L}$  risultava associato ad un aumento dell'incidenza di microalbuminuria del 30% circa. Il rischio di sviluppare microalbuminuria era del tutto indipendente da importanti fattori di confondimento come l'età ed il diabete (20). Lo studio più recente è uno studio prospettico in una comunità giapponese di circa 7500 soggetti. In questo studio il rischio di insufficienza renale era in rapporto dose-risposta con l'omocisteinemia iniziale. La differenza tra il tertile ad omocisteinemia più bassa e quello ad omocisteinemia più elevata era statisticamente significativa ( $p < 0.05$ ). Nei soggetti che hanno sviluppato insufficienza renale non c'era però differenza significativa tra i valori medi del GFR tra i vari tertili ed in entrambi i sessi. Questo è il primo studio in cui è stata prospetticamente riscontrata una associazione positiva tra livelli di tHcy ed insufficienza renale cronica. L'associazione veniva confermata anche dopo correzione per numerosi fattori di confondimento come l'età, il sesso, la pressione sistolica, l'uso di antipertensivi, l'emoglobina A1c, la colesterolemia totale, l'HDL, l'introduzione di alcool, il fumo, la proteinuria e la funzione renale basale. Quindi livelli di omocisteinemia moderatamente elevati rappresenterebbero un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di insufficienza renale cronica nella popolazione generale giapponese (21).

## Test di verifica

**3) Alcuni studi retrospettivi nell'uomo non hanno evidenziato una associazione tra iperomocisteinemia e progressione delle nefropatie. Cosa potrebbe aver determinato i risultati negativi?**

- Gli studi erano retrospettivi
- Nei pazienti diabetici l'associazione veniva riscontrata solo all'analisi multivariata
- Si tratta di studi su un numero insufficiente di pazienti
- L'associazione tra omocisteinemia e progressione delle nefropatie non era un obiettivo pre definito dello studio
- Entrambi i punti a + d.

**4) Lo studio Hoorn condotto su 2500 cittadini olandesi è stato ritenuto il primo a focalizzare l'attenzione sulla iperomocisteinemia come fattore di progressione delle nefropatie. Cosa è stato evidenziato in questo studio?**

- Un'associazione tra bassi livelli di omocisteina e microalbuminuria nei diabetici
- Un'associazione tra bassi livelli di omocisteina e microalbuminuria nei non diabetici
- L'associazione tra iperomocisteinemia e microalbuminuria era più forte nei soggetti con valori pressori più elevati
- Un'associazione tra iperomocisteinemia e rischio cardiovascolare
- L'incremento dell'omocisteina 5  $\mu\text{mol/L}$  era associato ad un aumento dell'incidenza di microalbuminuria di circa il 30%.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## Conclusioni e prospettive

L'iperomocisteinemia è considerata un fattore emergente di progressione delle malattie renali. L'ipotesi ha certamente elementi di supporto interessanti ma le evidenze disponibili sono ancora in gran parte circostanziali. Manca ancora la prova definitiva di un coinvolgimento diretto di questo aminoacido solforato nella progressione delle nefropatie, cioè uno studio di intervento nel quale si dimostra che la riduzione dei livelli di omocisteina (plasmatica e tissutale) determina una riduzione della velocità di progressione delle malattie renali. Le vie metaboliche attraverso le quali l'iperomocisteinemia causa aterosclerosi sono ben note (22-25). Per quanto attiene i meccanismi attraverso i quali l'omocisteina esercita un effetto vasculo/nefro-lesivo il modello più recente, rappresentato nella Figura 2, è stato di poco modificato rispetto a quello teorizzato originariamente.

te da Mc Cully. L'iperomocisteinemia induce una alterazione endoteliale ed una proliferazione della muscolatura liscia vascolare e, almeno in teoria, può essere responsabile di alterazioni ritenute fondamentali nel meccanismo della progressione delle nefropatie come la proliferazione della matrice mesangiale e delle cellule mesangiali. Queste ultime, sono fenotipicamente paragonabili alle cellule muscolari lisce dei vasi. È ipotizzabile quindi che il danno ossidativo esercitato dall'iperomocisteinemia, e largamente ritenuto concausa di aterosclerosi, oltre ad indurre una disfunzione dell'endotelio vascolare, potrebbe anche essere causa di "glomerulosclerosi" e quindi di progressione dell'insufficienza renale. Come si è accennato, lo studio Hoorn è stato il primo a focalizzare l'attenzione sulla possibilità che alti livelli di omocisteina inneschino il danno renale nell'uomo. L'interesse suscitato dallo studio Hoorn è stato tuttavia attenuato dalla pubblicazione di due studi retrospettivi che non confermavano l'associazione tra i livelli plasmatici di omocisteina e velocità di progressione delle nefropatie (17, 18). C'è da considerare che questi studi retrospettivi sono ben più problematici dello studio di Hoorn in primo luogo perché si tratta di analisi secondarie di studi finalizzati a chiarire aspetti diversi dall'iperomocisteinemia e poi perché hanno messo in rapporto un unico valore basale di omocisteinemia con il declino della funzione renale. Una misura integrata dello stesso parametro durante il *follow-up* avrebbe avuto una probabilità maggiore di cogliere un'eventuale associazione tra omocisteina ed evoluzione dell'insufficienza renale. D'altra parte va sottolineato che un recente studio prospettico in una comunità giapponese (21) ha confermato le osservazioni fatte nello studio *Hoorn*. Gli studi prospettici sono metodologicamente più solidi per accertare eventuali rapporti causali tra fattori di rischio e malattie e pertanto le evidenze disponibili propendono nell'insieme ad accreditare anziché a rigettare l'ipotesi che l'iperomocisteinemia abbia un ruolo nella progressione delle nefropatie. Inoltre, gli studi su modelli animali che abbiamo discusso supportano in maniera coerente e convincente l'ipotesi che l'iperomocisteinemia sia nefrolesiva. È plausibile che il meccanismo fondamentale attraverso il quale alti livelli di omocisteina danneggiano il rene sia rappresentato da una disfunzione endoteliale NO-dipendente. La Figura 3 fornisce un quadro d'insieme che mostra i rapporti tra omocisteina, stress ossidativi e metabolismo dell'ossido nitrico. In questo schema l'omocisteina interferisce in maniera critica con l'enzima che degrada la dimetilarginina asimmetrica (ADMA). Questa interferenza con l'enzima dimetilarginina dimetilamino-idrolasi (DDAH) favorisce l'accumulo di ADMA. L'accumulo di ADMA a sua volta riduce l'attività della NOS (ossido nitrico sintetasi) e quindi la produzione di NO. La vasodilatazione endotelio-dipendente mediata dall'ossido nitrico viene pertanto attenuata o abolita. D'altra parte l'incremento dello stress ossidativo (parte destra), che è un altro ben noto effetto dell'iperomocisteinemia, conduce anche ad un consumo di

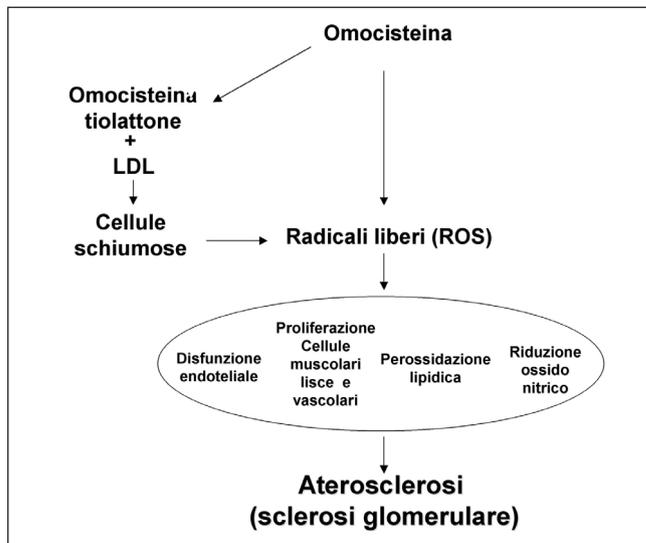


Fig. 2 - Vedi testo. (Welch et al, N Engl J Med 1998).

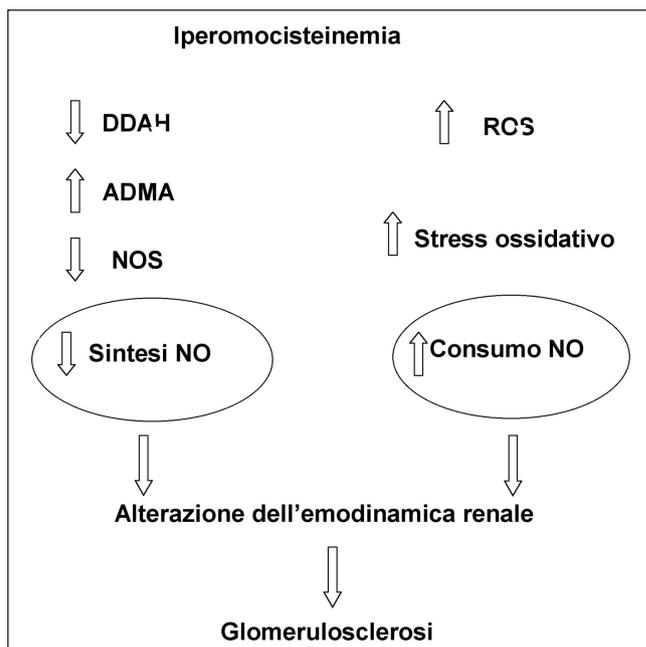


Fig. 3 - Vedi testo.

ossido nitrico che si trasforma in perossinitrito, cioè un metabolita di per se vasculotossico. È ipotizzabile che questi meccanismi disturbino l'emodinamica renale determinando aumento delle resistenze arteriose renali, danno tubulointerstiziale e quindi progressiva perdita funzionale.

L'insieme degli studi finora effettuati forma una solida base per valutare in studi di intervento nell'uomo l'ipotesi che l'iperomocisteinemia può contribuire al danno renale e cardiovascolare nei pazienti con malattie renali croniche. Poiché è ipotizzabile che l'effetto dell'omocisteina sulla progressione delle malattie renali non sia un effetto mag-

giore, i *trial* clinici dovrebbero essere di grandi dimensioni. Assieme agli alti costi ed allo scarso supporto dell'industria del farmaco, probabilmente è questo il principale motivo per cui questi studi finora non sono stati effettuati. D'altra parte saranno presto disponibili informazioni sul ruolo dell'iperomocisteinemia nel rischio cardiovascolare (studio FAVORIT) nel trapianto renale. Lo studio in questione è centrato sul trapianto renale ma le informazioni che esso fornirà (i trapiantati di rene hanno nella quasi totalità una funzione renale ridotta) saranno estrapolabili anche ai gradi lievi e moderati di insufficienza renale.

## Test di verifica

### 5) In via ipotetica con quale meccanismo alti livelli di omocisteina potrebbero danneggiare il rene?

- Disfunzione endoteliale NO dipendente
- Riduzione della DDAH
- Incremento dei livelli di ADMA
- Danno ossidativo
- Tutte le precedenti.

### 6) Allo stato attuale l'iperomocisteinemia può essere considerato un fattore causale della progressione delle nefropatie?

- No. L'iperomocisteinemia è solo un fattore di rischio cardiovascolare
- Si. Gli studi sperimentali e sull'uomo di cui disponiamo tendono a confermare questa ipotesi
- No. Mancano studi di intervento che dimostrino che la riduzione dei livelli di omocisteina può determinare una riduzione della velocità di progressione delle malattie renali
- Si. Ma solo nella popolazione giapponese
- Si. Come è stato dimostrato nello studio *Hoorn*.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## Riassunto

I rapporti tra iperomocisteinemia e danno cardiovascolare sono ben noti, mentre il ruolo di questa alterazione sulla progressione delle nefropatie è stato poco studiato. In generale gli studi sperimentali su modelli animali hanno evidenziato che l'esposizione ad alti livelli di omocisteinemia causa un danno glomerulare ed interstiziale proporzionale alla concentrazione di questa sostanza. Nell'uomo gli effetti dell'omocisteina sono stati finora indagati in studi osservazionali. Nello studio Hoorn, uno studio prospettico condotto in una comunità olandese, la concentrazione plasmatica di omocisteina era un forte predittore dello sviluppo di proteinuria. Due successivi studi sull'uomo non hanno però confermato questa associazione. Peraltro in linea con lo studio Hoorn, un recente studio prospettico in una comunità giapponese condotto su circa 7500 soggetti, senza malattie renali, ha evidenziato che durante il *follow-up* i livelli plasmatici di omocisteina predicevano lo sviluppo di insufficienza renale.

Il meccanismo fondamentale attraverso il quale alti livelli di omocisteina possono causare danno renale è rappresentato dalla disfunzione endoteliale NO-dipendente e dalla interferenza dell'omocisteina con l'enzima (DDAH) che degrada la dimetilarginina asimmetrica.

Indirizzo degli Autori:  
Prof. Carmine Zoccali  
CNR-IBIM, Consiglio Nazionale delle Ricerche  
Istituto di Biomedicina  
Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia delle  
Malattie Renali e dell'Ipertensione Arteriosa  
c/o Divisione di Nefrologia e Dialisi  
Ospedali Riuniti - Via Vallone Petrarà  
89100 Reggio Calabria  
e-mail: [carmine.zoccali@tin.it](mailto:carmine.zoccali@tin.it)

## Bibliografia

- Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease. Where do we start? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32 (Suppl 3): S5-13.
- Eknoyan G. On the epidemic of cardiovascular disease in patients with chronic renal disease and progressive renal failure: a first step to improve the outcomes. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5 Suppl 3): S1-4.
- Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 51:1908-19.
- Afazali B, Goldsmith DJ. Beneficial effects of statins on the kidney. *J Clin Pathol* 2004; 57: 673-4.
- Fried L, Solomon C, Shlipak M, et al. Inflammatory and prothrombotic markers and the progression of renal disease in elderly individuals. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3184-91.

6. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202-1206.
7. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M, et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 1993; 43 (Suppl 41): S72-7.
8. Arnadottir M, Hultberg T, Nilsson-Ehle P, Thysel H. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56: 41-6.
9. Ninjunm L, Ya-Fei C, Ai-Ping Z. Implication of Hyperhomocysteinemia in Glomerular Sclerosis in Hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 443-8.
10. Ya-Fei C, Pin-Lan L, Ai-Ping Z. Effect of hyperhomocysteinemia on plasma or tissue adenosine levels and renal function. *Circulation*. 2002; 106: 1275-81.
11. Kumagai H, Katoh S, Hirosawa K, Kimura M, Hishida A, Ikegaya N. Renal tubulointerstitial injury in weanling rats with hyperhomocysteinemia. *Kidney Int* 2002; 62:1219-28.
12. Fischer PA, Dominguez GN, Cuniberti, et al. Hyperhomocysteinemia induces renal hemodynamic dysfunction: is nitric oxide involved? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 653-60.
13. Ossani GP, Fisher PA, Caram SG, Dominguez GN, Monserrat AJ, Masnatta LD. Mild Hyperhomocysteinemia promotes renal hemodynamic dysfunction without histopathologic changes in adult rats. *Kidney Int* 2004; 66: 1866-72.
14. Erdely A, Wagner L, Muller V, Szabo A, Baylis C. Protection of Wistar Furth rats from chronic renal disease is associated with maintained renal Nitric Oxide Synthase. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2526-33.
15. Stuhlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway – Role of asymmetric Dimethylarginine. *Circulation* 2001; 104: 2569-75.
16. Boger RH, Bode-Boger SM, Sydow K, Heistad DD, Lentz SR. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1557-64.
17. Samuelsson O, Lee D, Attman PO, et al. The plasma levels of homocysteine are elevated in moderate renal insufficiency but do not predict the rate of progression. *Nephron* 1999; 82: 306-11.
18. Sarnak MJ, Wang SR, Beck GJ, et al. Homocysteine, cysteine and B Vitamins as predictors of kidney disease progression. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 932-9.
19. Hovind P, Tarnow L, Rossing, et al. Progression of diabetic nephropathy: role of plasma homocysteine and plasminogen activator inhibitor 1. *Am J kidney Dis* 2001; 38: 1376-80.
20. Hoogeveen E, Kostense PJ, Jager A, et al. Serum Homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: The Horn Study. *Kidney Int* 1998; 54: 203-9.
21. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Hyperhomocysteinemia and the development of chronic kidney disease in general population: The Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 437-45.
22. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R. Homocystinemia: vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 1974; 291: 537-43.
23. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocystine-induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976; 58: 731-41.
24. Anderson A, Lindgren A, Hultberg B. Effect of thiol oxidation and thiol export from erythrocyte on determination of redox status of homocysteine and ather thiols in plasma from healthy subjects and patients with cerebral infarction. *Clin Chem* 1995; 41: 361-6.
25. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 5-7.