

IPEROMOCISTEINEMIA E TERAPIA CON FOLATI: COSA C'È DI NUOVO



Dr.ssa Alessandra F. Perna

Prima Divisione di Nefrologia
Seconda Università
degli Studi di Napoli
Napoli

✉ e-mail: alessandra.perna@unina2.it

Un aumento dei livelli ematici di omocisteina, un amminoacido solforato, si associa ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari, soprattutto trombotici, e questo sia nella popolazione generale, che nei pazienti con insufficienza renale cronica, soprattutto in fase uremica. Questi ultimi presentano un'altissima prevalenza di iperomocisteinemia, con concentrazioni di 20-40 μM (v. n. 8-12 μM). L'idea che i folati, i quali riducono l'omocisteinemia perché entrano nella via metabolica della rimetilazione

dell'omocisteina a metionina, possano essere utilizzati con successo nei suddetti pazienti, è stata messa seriamente in dubbio dallo studio HOST, che ha rivelato che il trattamento a lungo termine non sortisce effetti in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari (1).

I risultati dello studio HOST farebbero propendere invero per l'ipotesi che il "cardiovascular burden", il peso cioè dei vari fattori di rischio di accidenti cardiovascolari, sia tale che non ci si può aspettare una riduzione con il trattamento con folati una volta che il danno sia già da tempo instaurato. In effetti è necessario fare alcune considerazioni sullo studio HOST: la normalizzazione dei livelli di omocisteina plasmatica avveniva solo in un terzo dei pazienti; il cosiddetto braccio placebo poteva comunque assumere supplementi vitaminici; e infine sono da considerare gli effetti pleiotropici dei folati, che non possono essere ricondotti alla semplice riduzione dell'iperomocisteinemia.

Alcuni studi molto recenti tuttavia sono a favore dell'idea che i folati siano efficaci solo quando la lesione ateromastica non sia già instaurata. Nello studio di Hodis et al. (2), gli Autori concludono che la supplementazione con vitamine del gruppo B ad alte dosi riduce significativamente la progressione dell'aterosclerosi subclinica, misurata con la valutazione dello spessore intimale carotideo in soggetti a basso rischio per malattia cardiovascolare, che abbiano una omocisteinemia basale maggiore o uguale a 9.1 μM . Nel Bogalusa Heart Study (3), che ha misurato la rigidità delle arterie di grande calibro come *aorta-femoral pulse wave velocity* (af-PWV) utilizzando l'ecocardiografia Doppler, in una coorte di giovani adulti asintomatici, sia bianchi che neri, l'omocisteinemia correlava significativamente con la af-PWV. Inoltre gli effetti favorevoli dei folati nei confronti dell'ictus cerebrale, venivano confermati al contrario di ciò che risultava dallo studio HOPE 2. Un'analisi aggiuntiva su questi dati ha dimostrato un chiaro beneficio (4). Infatti, nello studio di Saposnik et al. (4), la terapia con folati e vitamina B₁₂ e B₆ riduce l'incidenza di ictus, anche se non riduce la gravità di esso. In un'analisi dei sottogruppi, i pazienti con età inferiore a 69 anni, provenienti da regioni senza supplementazione dei cibi con acido folico (che sono essenzialmente Stati Uniti e Canada), con livelli basali più alti di colesterolo ed omocisteina, e quelli che non ricevevano farmaci antiaggreganti piastrinici o ipolipidizzanti, presentavano un beneficio significativo. Il rischio di ictus sembra quindi suscettibile di modifica grazie alla terapia con folati. A tutti questi studi, si aggiunge quello di de Ruijter et al. (5), in cui gli Autori dimostrano che l'omocisteinemia identifica accuratamente, in una popolazione di soggetti molto anziani e senza anamnesi positiva per malattie cardiovascolari, quelli più a rischio di mortalità cardiovascolare. In effetti, è già noto che i fattori di rischio classici di Framingham non sono di alcuna utilità in questa popolazione, anzi il loro potere predittivo diminuisce con l'età. Il fatto che l'omocisteinemia rimanga anche in questa popolazione l'unico predittore indipendente, avvalorata il concetto che quest'ultima sia importante soprattutto quando la malattia non è conclamata.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, et al.; Veterans Affairs Site Investigators. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1163-70.
2. Hodis HN, Mack WJ, Dustin L, et al.; BVAIT Research Group. High-dose B vitamin supplementation and progression of subclinical atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Stroke* 2009; 40: 730-6. Epub 2008 Dec 31.
3. Ruan L, Chen W, Srinivasan SR, et al. Relation of plasma homocysteine to arterial stiffness in black and white young adults (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2009; 103: 985-8.
4. Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, McQueen M, Lonn E; Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 Investigators. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke* 2009; 40: 1365-72. Epub 2009 Feb 19.
5. de Ruijter W, Westendorp RG, Assendelft WJ, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ* 2009; 338: a3083.