

Omocisteina plasmatica totale nei pazienti con arteriopatia periferica e cerebrovasculopatia

G. Lorenzi, A. Costantini, M. Crippa, A. Molinari, D. Melotti*, C. Corbetta*

Istituto di Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Milano

Laboratorio Ricerche Cliniche, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

Riassunto: Negli ultimi cinque anni è sempre più frequente il riscontro dell'associazione tra un aumento anche modesto dei valori di omocisteina plasmatica e coronaropatia, cerebrovasculopatia, arteriopatie periferiche.

Scopo di questo studio è la valutazione dei livelli di omocisteina totale nei pazienti con arteriopatia ostruttiva periferica o cerebrovasculopatia ed in pazienti "sani" e la valutazione del livello dei folati nei pazienti con iperomocisteinemia.

I risultati hanno evidenziato l'alta prevalenza dell'iperomocisteinemia nei pazienti con arteriopatia periferica e cerebrovasculopatia con livelli sub-ottimali del valore dei folati.

Uno studio prospettico randomizzato è in corso per verificare la riduzione della progressione della malattia aterosclerotica tramite correzione dell'iperomocisteinemia con assunzione di vitamina B6-B12 e di folati.

Abstract: In the last years several studies have established that mild or moderate hyperhomocysteinemia (HHCY) is associated with coronary, cerebrovascular or peripheral arterial occlusive disease.

The aim of the study is the evaluation of the levels of total HHCY in patients suffering from peripheral or carotid arterial occlusive disease and in apparently healthy state, and the evaluation of folate level in the patients with HHCY.

The results show the high prevalence of HHCY in the patients with peripheral and carotid arterial disease and sub-optimal folate values.

At this regard, a random prospective trial is begun in order to estimate if the expected biochemical reduction of total HHCY levels, due to vitaminic supplementation, is also evident in the disease progression.

Introduzione

Negli ultimi anni diversi studi hanno dimostrato che un aumento anche lieve dell'omocisteinemia è associata con coronaropatia, cerebrovasculopatia e arteriopatie periferiche (3, 6, 2).

La quantità totale di omocisteina plasmatica è data dalla somma della concentrazione dell'aminoacido tiolico, dalle diverse frazioni omocisteiniche, dall'omocisteina disulfidrica ossidata e dell'omocisteina-cisteina (4); la forma ridotta, non legata alle proteine plasmatiche, costituisce solo l'1% del livello plasmatico totale.

L'omocisteina è un composto intermedio del metabolismo della metionina, in tale catena metabolica la vitamina B6, la vitamina B12 ed i folati fungono da cofattori e substrati.

Un deficit di vitamina B6, vitamina B12, e folati dà

origine, per tale motivo, ad una anormale elevazione della concentrazione plasmatica totale di omocisteinemia (7), specialmente in quegli individui che hanno mutazioni genetiche che esitano in una diminuzione dell'attività degli enzimi chiave coinvolti nel metabolismo dell'omocisteina.

Altri studi hanno dimostrato inoltre che l'omocisteina agisce come fattore di rischio indipendente rispetto ad altri fattori di rischio riconosciuti delle patologie arteriose.

Diversi esperimenti condotti su popolazioni cellulari "in vitro" e recenti acquisizioni cliniche e su "modelli" animali hanno condotto alla formulazione dell'ipotesi secondo la quale l'iperomocisteinemia potrebbe predisporre all'insorgenza della malattia vascolare alterando le proprietà antitrombotiche e vasoprotettive dell'endotelio, probabilmente attraverso la genesi di perossidi e radicali liberi dell'ossigeno (5, 1).

Lo scopo di questo studio è quello di esaminare i livelli di omocisteinemia totale nei pazienti con arteriopatie periferiche ed in pazienti "sani" e valutare il livello dei folati nei pazienti con iperomocisteinemia.

Materiali e Metodi

Soggetti: il livello di omocisteina totale plasmatica è stato misurato in 360 pazienti (260 uomini e 100 donne) ricoverati nel reparto di Chirurgia Vascolare ed Angiologia dell'Università di Milano. I pazienti erano affetti da arteriopatia obliterante sclerotica arti inferiori o insufficienza cerebrovascolare. Il gruppo di controllo era formato da 111 soggetti (67 uomini e 44 donne) apparentemente in buona salute, donatori di sangue.

Il livello dei folati è stato misurato solamente in un campione randomizzato di pazienti con iperomocisteinemia (n. 43).

Metodi: il sangue prelevato è stato raccolto in una provetta contenente EDTA, ed immediatamente raffreddato per evitare l'aumento dell'omocisteinemia causato dalla fuoriuscita dell'omocisteina per la carbossimetilazione dei globuli rossi.

Il plasma è stato separato dai globuli rossi entro 10-15 minuti dal prelievo attraverso una centrifugazione (3500 rpm x 5 minuti) e conservato a -20 °C fino alla sua analisi. Il plasma è stato analizzato per mezzo di un HPLC a fase inversa equipaggiato con un detector a fluorescenza utilizzando una derivatizzazione pre-colonna con 4-aminosulfonil-7fluorobenzolo-2-oxa-1-3diazolo (ABD-F).

Il plasma è stato pretrattato con trietilfosfina per ridurre tutti i legami disolfurici ed idrolizzare il legame tra omocisteina e proteine plasmatiche.

I livelli sierici dei folati sono stati misurati con un metodo chemiluminometrico.

Risultati

Controlli: la mediana della concentrazione è più alta negli uomini (8.72 vs 8.18 uMol/l); il valore di cut off è stato fissato al 97.5 percentile (12.98 uMol/l per gli uomini e 14.33 per le donne).

Pazienti: la mediana della concentrazione totale dell'omocisteina si è dimostrata significativamente più

alta che nei controlli (11.96 uMol/l per gli uomini e 10.45 per le donne, $p < 0.0001$, Wilcoxon test).

Anche la prevalenza dell'iperomocisteinemia si è dimostrata più alta nei pazienti se confrontata con i controlli (44.2 % vs 1.5 % per gli uomini e 19 % vs 4.5 % per le donne).

Nel 65,1% dei pazienti con iperomocisteinemia i valori dei folati sono risultati subottimali.

Conclusioni

Questi risultati confermano l'alta prevalenza dell'iperomocisteinemia nei pazienti con arteriopatia periferica e cerebrovasculopatia. Inoltre in tale gruppo i valori dei folati si sono dimostrati sub-ottimali.

Tali risultati ci hanno spinto a sviluppare uno studio prospettico randomizzato per verificare se la riduzione dei livelli di omocisteina plasmatica secondari a supplementazione vitaminica (B6, B12, e folati) può portare ad un rallentamento della velocità di progressione della malattia.

Bibliografia

1. Blann A.D. Endothelial cell damage and homocysteine. *Atherosclerosis*, 94, 89-91, 1992.
2. Boers GH, Smals AG, Trijbels FJ. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *New Engl J Med* 313, 709-715, 1985.
3. Malinow MR. Homocysteine and arterial occlusive diseases. *J Intern Med* 123, 603-617, 1994.
4. Mansoor Ma, Svardal AM, Ueland PM. Determination of the in vivo redox status of cystine, cysteinylglycine, homocysteine and glutathione in human plasma. *Anal Biochem* 200, 218-229, 1992.
5. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implication for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol* 56, 111-128, 1969.
6. Taylor LM, De Frang RD, Harris EJ, Porter JM. The association of elevated plasma homocysteine with progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*, 13, 128-136, 1986.
7. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12 and folate. *Am J Epidemiol* 143, 845-859, 1996.