

Omocisteina come fattore di rischio per l'ictus

Da diversi anni è nota una correlazione tra elevati livelli plasmatici di omocisteina e un aumentato rischio di ictus ischemico, suggerendo l'opportunità di considerare la sua misurazione tra gli esami da effettuare soprattutto nei pazienti a rischio, procedendo eventualmente con una sua correzione con modificazioni dello stile di vita e un adeguato apporto di vitamine B6, B12 e di acido folico

Livia Tonti

L'omocisteina è, com'è noto, presente normalmente in piccole quantità nell'organismo e deriva dal metabolismo della metionina, un aminoacido essenziale che deve essere introdotto con l'alimentazione (soprattutto carne, uova, latte, legumi). Nelle persone sane, l'omocisteina è subito trasformata, grazie all'azione delle vitamine B6 e B12 e dei folati (acido folico), in altri prodotti a funzione protettiva nei confronti della parete arteriosa.

Da diversi anni è stata rilevata una correlazione tra elevati livelli plasmatici di omocisteina e un aumentato rischio di ictus ischemico (Hankey et al, 2001) e più recentemente è stato dimostrato come questa correlazione sia concentrazione-dipendente (Holmen et al, 2021).

► Perché aumentano i livelli di omocisteina?

Esistono delle condizioni in cui l'omocisteina è aumentata per motivi genetici. Si tratta di evenienze rare legate alla mutazione del fattore Mthfr; molto più frequente è la correlazione con erronei stili di vita e in particolare a una ridotta assunzione di vitamine del gruppo B, so-

prattutto B6, B12 e di acido folico. Commenta **Massimo Del Sette**, Direttore UOC Neurologia con Centro ictus del Policlinico San Martino IRCCS di Genova: "Verrebbe da pensare che quindi una dieta ricca di verdure sia protettiva nei confronti dell'incremento di omocisteina, e questa è una grande verità, ma va anche ricordato che noi stiamo vedendo in persone che, a fronte di un aumento di introito di verdure, hanno delle diete estremamente rigide, per esempio quelle vegane, in cui l'apporto di vitamina B è scarso". Quindi un'attenzione particolare deve essere riservata sicuramente all'alimentazione, considerando un'adeguata assunzione di verdure e frutta, ma anche di vitamine del gruppo B.

► Cosa succede se l'omocisteina aumenta?

I valori normalmente considerati patologici sono $>15 \mu\text{mol/L}$, ma si pensa che già se >13 si possa rilevare un aumentato rischio.

L'incremento di omocisteina è stato correlato al rischio di trombosi. I meccanismi con cui questo avviene sembrano riguardare l'aumentata espressione di fattori procoagulanti

e la riduzione di processi anticoagulanti, l'aumento della reattività piastrinica e danno vascolare, inclusa la disfunzione endoteliale, con un aumento del rischio per malattia coronarica, tromboembolismo venoso e ictus (Undas et al, 2005).

Non solo, ma è stato riportato che chi registra alti livelli di questo aminoacido, ma anche di colesterolo e trigliceridi, a parità di altri fattori di rischio ha oltre il 40% di probabilità in più di andare incontro ad un ictus rispetto a chi ha valori nella norma (Hao L et al. 2013).

Oltre al rischio cardiovascolare, come l'infarto miocardico, e cerebrovascolare, come l'ictus ischemico, va anche considerato quello associato a condizioni subcliniche, quali ad esempio lo sviluppo di lesioni riscontrabili alla risonanza magnetica come piccole lesioni ischemiche sottocorticali, che di per sé corrono asintomatiche finché non diventano di numero tale da dare disturbi clinici rilevanti, quali ad esempio la compromissione cognitiva su base vascolare.

"In altre parole - continua **Massimo Del Sette**, - valori elevati di omocisteina hanno un significato di vero e proprio fattore di rischio per lo sviluppo di danno delle arterie".

► **Correzione dell'iperomocisteinemia**

La buona notizia è che si può correggere, attraverso l'introduzione di vitamine: vitamina B6, vitamina B12 e acido folico, con l'alimentazione e/o

TABELLA 1

Fonti alimentari di vitamina B6, B12 e folati

Fonti alimentari di vitamina B6

- carne (manzo, pollo, maiale)
- pesce (tonno, salmone, crostacei)
- fegato
- cereali integrali, come farina d'avena, farina di frumento e riso integrale
- uova
- latte e formaggi
- patate
- cavolfiori
- fagiolini
- ceci
- lenticchie
- semi di soia
- frutta secca

Fonti alimentari di vitamina B12

Solo nei prodotti di derivazione animale:

- carne (specialmente carni rosse e in larga misura in fegato e reni),
- pesce
- molluschi
- uova,
- latte e derivati

Fonti alimentari di folati

Alimenti di origine vegetale come:

- verdure a foglia verde (spinaci, broccoli, asparagi, lattuga)
- legumi (fagioli, piselli)
- frutta (kiwi, fragole e arance)
- frutta secca (come mandorle e noci)

Cibi di origine animale:

- fegato e altre frattaglie
- alcuni formaggi
- uova

da consumare però nelle quantità consigliate dalle linee guida per una corretta alimentazione.

Fonte: Iss

la supplementazione (*tabella 1*). Per riportare i valori di questo aminoacido sotto la soglia di 13 - 15 $\mu\text{mol/L}$ potrebbe essere necessario un tempo adeguato, quindi si tratta di approcci che vanno seguiti per alcuni mesi per osservare un effetto sui valori plasmatici. Se questo possa avere ricadute positive sulla clinica è stato oggetto di dibattito, ma in una recente revisione della letteratura sull'argomento pubblicata su una prestigiosa rivista internazionale (Spence JD, et al, 2020) viene riportato che la correzione della iperomocisteinemia è associata a una riduzione del rischio dal 34% fino al 70%.

Quindi, in sintesi la gestione dell'iperomocisteinemia richiede di:

- identificare i soggetti a rischio
- rilevare i valori di omocisteina e, se elevati, scoprirne le cause, se risiedono in una dieta sbilanciata o in

TABELLA 2

Casi in cui si effettua la misurazione dell'omocisteina

- 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)

Fonte: Iss

una condizione geneticamente predisponente

- correggere l'iperomocisteinemia attraverso una maggiore introduzione, con la dieta o supplementi, di vitamina B e acido folico.

- misurare la correzione nel follow-up.

Generalmente la misurazione della omocisteinemia viene effettuata nei casi elencati in *tabella 2*.

Commenta, concludendo, il dottor **Del Sette**: "Il dosaggio dell'omocisteina è una misurazione banale che si fa con un prelievo ematico ed è anche poco costoso per le casse del sistema sanitario nazionale ed è quindi un esame che deve essere inserito nel pannello di tutto ciò che già noi facciamo per la prevenzione della malattia cerebrovascolare, quindi ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, vita sedentaria, abolizione del fumo e dell'alcol".

BIBLIOGRAFIA

- Bjørklund G, et al. The role of B vitamins in stroke prevention. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022; 62: 5462-75.
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and stroke. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 95-102.
- Hao L, et al. Synergistic effects of elevated homocysteine level and abnormal blood lipids on the onset of stroke. *Neural Regen Res* 2013; 8: 2923-31.
- Holmen M, et al. Hyperhomocysteinemia and Ischemic Stroke: A Potential Dose-Response Association-A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open* 2021; 5: e420-e437.
- Spence JD, et al. Stroke Prevention in Older Adults: Recent Advances. *Stroke* 2020; 51: 3770-7.
- Undas A, et al. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Thromb Haemost* 2005; 94: 907-15.



Attraverso il presente **QR-Code** è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Massimo Del Sette