Iperomocisteinemia: entusiasmo, disillusione e realismo

Carlo Franzini
Università degli Studi, Milano

A suo tempo mi aveva colpito un lavoro dal titolo provocatorio: "Homocysteine: cholesterol of the 90s?" (1). Evidentemente, questo titolo era legato all'onda di entusiasmo con cui la comunità scientifica aveva accolto, nel corso degli ultimi anni dello scorso secolo, la possibilità che la determinazione dell'omocisteina plasmatica consentisse una predizione del rischio cardiovascolare di origine aterosclerotica di attendibilità quanto meno equivalente a quella che era allora assegnata alla colesterolemia. Ma tale entusiasmo era davvero giustificato?

Come si verifica anche per altri biomarcatori, il colesterolo del plasma è non solo un marcatore di rischio di malattia cardiovascolare, ma anche, verosimilmente, un agente coinvolto nella patogenesi della malattia medesima. Di conseguenza, l'abbassamento terapeutico del colesterolo del plasma rappresenta un importante obiettivo di trattamento. E' ben noto peraltro che ridurre la colesterolemia non è semplicissimo e richiede trattamenti di lunga durata. In questo ambito, da un punto di vista pratico, la valutazione dell'omocisteinemia poteva rappresentare un significativo passo in avanti. Era infatti noto da tempo che la concentrazione di omocisteina nel plasma poteva essere significativamente abbassata con un semplice intervento medico (la somministrazione di folato e di vitamine del gruppo B): la concentrazione della omocisteina poteva così rappresentare, al contempo, un marcatore di rischio e di efficacia terapeutica. Addirittura, sembrava possibile imboccare una comoda scorciatoia del percorso diagnostico-terapeutico, attuando un intervento di tipo preventivo come quello rappresentato dalla fortificazione obbligatoria delle farine di cereali con acido folico (Stati Uniti e Canada, 1998).

Si è accennato all'entusiasmo dei primi anni della vicenda omocisteina-aterosclerosi. In realtà non è facile misurare quanto l'entusiasmo possa influenzare affermazioni e conclusioni in campo scientifico. Una stima approssimativa, ma abbastanza affidabile, può essere rappresentata dal numero di pubblicazioni che compaiono sulle riviste scientifiche qualificate. Nel nostro caso, tale stima può essere fornita dal numero annuale di pubblicazioni pertinenti su una rivista come *Clinical Chemistry* (Figura 1). E' facile notare un aumento importante della presenza del nostro marcatore nelle pubblicazioni dall'anno 1997 all'anno 2001 e un evidente significativo calo a partire dal 2003. Questo andamento non deve peraltro scoraggiare, né deve essere considerato unicamente tipico dell'omocisteina. E' fisiologico l'entusiasmo, magari un poco eccessivo, per qualcosa di nuovo e "comodo", come pure è fisiologico il verificare a posteriori, con il supporto di un'esperienza allargata e più oggettiva, che "non era tutto oro …" (2). Si voglia considerare in ogni caso che il numero di pubblicazioni per anno relative all'omocisteina si mantiene ancor'oggi consistentemente superiore a zero.

Ho ritenuto utile considerare questo "background" per commentare brevemente le due rassegne sull'iperomocisteinemia che compaiono in questo fascicolo di *Biochimica Clinica* (3, 4). Del tutto casualmente, sono giunte in redazione a breve distanza di tempo l'una dall'altra e questo porta inevitabilmente all'esistenza di aree di sovrapposizione tra le due. D'altra parte pubblicarne una sola, scartando l'altra, avrebbe richiesto robuste motivazioni che non è parso ci fossero.

La prima delle due rassegne è innanzitutto una rivisitazione a 360° della biochimica clinica dell'omocisteina, che si sofferma ad esporre e commentare analiticamente i più importanti lavori della letteratura, con particolare riferimento al significato dell'amminoacido in patologia cardiovascolare (3). Viene riportata un'analisi critica approfondita delle motivazioni per le discrepanze osservate, con particolare riferimento ai dettagli dell'arruolamento del campione, del trattamento statistico dei dati, dell'interferenza da fattori di confondimento, e viene anche discusso il ruolo del'iperomocisteinemia come fattore determinante patogenetico, oltre che come marcatore, di malattia aterosclerotica. Gli Autori, in base a quanto presentato, concludono che "…si comprende come la misura dell'omocisteina come fattore di rischio cardiovascolare sia controversa…". Cercano, tuttavia, di trarre delle conclusioni pratiche nelle quali "…distinguere due ambiti: ricerca clinica e prevenzione primaria e secondaria.

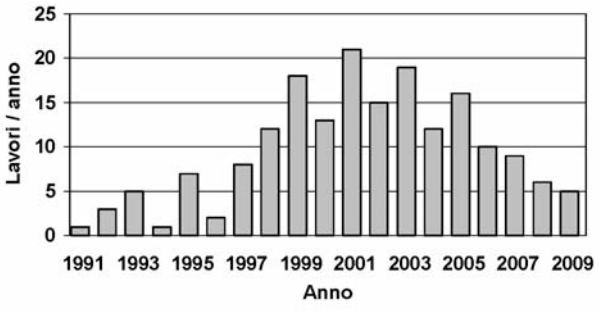


Figura 1
Numero di lavori su "omocisteina" comparsi annualmente su Clinical Chemistry.

Nell'ambito della ricerca, la misura dell'omocisteina può essere eseguita per studi epidemiologici e per la valutazione di carenze vitaminiche e di malnutrizioni. Nell'ambito della prevenzione, la misura dell'omocisteina per lo screening delle patologie cardiovascolari nella popolazione generale non è invece raccomandata. Più miratamente, nei soggetti con patologia cardiovascolare o in soggetti ad alto rischio di eventi cardiovascolari, la misura dell'omocisteinemia può essere impiegata a fini prognostici. Qualora tali soggetti presentino valori di omocisteinemia >15 μmol/L, essi devono essere considerati ad alto rischio e ricevere specifiche indicazioni per il controllo dei più tradizionali fattori di rischio cardiovascolare" (3).

La seconda rassegna presenta un'impostazione più pragmatica, anche se pure non trascura di rammentare i principali aspetti biochimici relativi all'omocisteina (4). Vengono richiamati i più importanti studi eseguiti sull'argomento, dei quali si tende a fornire più un resoconto finale delle rispettive conclusioni, che non dettagli relativi alla loro conduzione. Coerentemente con il titolo, la rassegna è più orientata a specificamente considerare gli effetti delle supplementazioni vitaminiche. Anche qui, la conclusione a cui gli Autori giungono è interlocutoria: "…lowering homocysteinemia with folic acid and B vitamins cannot be recommended for prevention of cardiovascular disease [CVD], although hyperhomocysteinemia remains an interesting field of study as unconventional cardiovascular risk factor".

E' quindi rassicurante osservare come le conclusioni raggiunte nelle due rassegne, pur nella diversità di impostazione, siano assai simili, evitando al Lettore un disorientamento derivabile da conclusioni eventualmente antitetiche. Allora, se la prevista parziale sovrapposizione indubbiamente esiste (pur se mitigata dalla differente impostazione), la pubblicazione di entrambi i contributi ci è parso fornisse la possibilità di rafforzare alcuni utili concetti di pratica utilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Langman LJ, Cole DEC. Homocysteine: cholesterol of the 90s? Clin Chim Acta 1999;286:63-80.
2. Panteghini M, Clerico A. BNP: troppo presto per diventare una determinazione routinaria nella cura dei pazienti con scompenso cardiaco? Biochim Clin 2002;26:473-8.
3. Pezzati P, Balboni F, Graziani MS. Iperomocisteinemia e rischio cardiovascolare: stato dell'arte. Biochim Clin 2010;34:173-86.
4. Bellia C, Bivona G, Lo Sasso B, et al. Effect of vitamin supplementation on hyperhomocysteinemia and cardiovascular risk reduction. Biochim Clin 2010;34:187-93.