

Impatto del profilo vitaminico B sullo stato cognitivo e funzionale in pazienti con iperomocisteinemia

Magon S, Bonetti F, Soavi C, Savino E, Brombo G, Bianchi L, Bosi C, Zurlo A, Zuliani G

Premessa: l'omocisteina è un metabolita intermedio della trasformazione della metionina, aminoacido essenziale, in cisteina. La vitamina B6 agisce come cofattore degli enzimi cistationina beta-sintetasi e cistationina gamma-liasi (transizione dell'omocisteina a cisteina), mentre la metilcobalamina, derivato della vit. B12, agisce come cofattore della metionina sintetasi, coinvolta nella via retrograda. Un deficit di tali vitamine, frequente nei soggetti anziani, si associa quindi ad un accumulo di omocisteina a livello plasmatico (v.n. <15 µmol/l). Questo fenomeno ha un ruolo importante nella patogenesi del danno neuronale, mediato sia da neurotossicità diretta (incremento di stress ossidativo e danno tossico-metabolico), che da vasculopatia micro e macroangiopatica^{1,2,3}.

Obiettivo: verificare l'associazione tra iperomocisteinemia e declino cognitivo/demenza in presenza o assenza di deficit di vitamina B12 e folati, nel tentativo di separare il possibile effetto dell'iperomocisteinemia *per se* dalle modificazioni metaboliche indotte dal deficit vitamine del gruppo B.

Materiali e metodi: il campione è costituito da 348 pazienti di età > 64 anni afferiti ai Day Hospital per lo studio dei disturbi cognitivi delle U.O. di Medicina Interna Universitaria o Geriatria, Ospedale S. Anna, Ferrara, dal 2006 al 2012. Sono stati esclusi pazienti con ipotiroidismo non compensato (TSH>4.2 mU/l o FT4<0.75 ng/ml) o insufficienza renale grave (VFG<30 ml/min). 188 pazienti presentavano valori normali di omocisteina (≤15 µmol/l - controlli), 160 risultavano iperomocisteinemiche (>15 µmol/l, <100 µmol/l). Si è proceduto ad un'ulteriore suddivisione in 4 sottogruppi considerando la presenza/assenza di iperomocisteinemia e deficit di vitamina B12 (<198 pg/ml) o folati (<4,6 ng/ml):

- Gruppo 1 - omocisteina, vitamina B12 e folati normali
- Gruppo 2 - omocisteina normale, deficit di folati e/o vit. B12
- Gruppo 3 - iperomocisteinemia, deficit di vit. B12 e/o folati
- Gruppo 4 - iperomocisteinemia, vit. B12 e folati normali

La diagnosi di demenza comprendeva 5 possibilità: funzioni cognitive normali, declino cognitivo no demenza (CIND), demenza tipo Alzheimer (AD), demenza vascolare (VD), demenza mista (vascolare+Alzheimer) (VAD). È stato utilizzato un database in SPSS 17.00 (analisi statistica di correlazione lineare e bivariata, regressione lineare multipla, ANOVA)

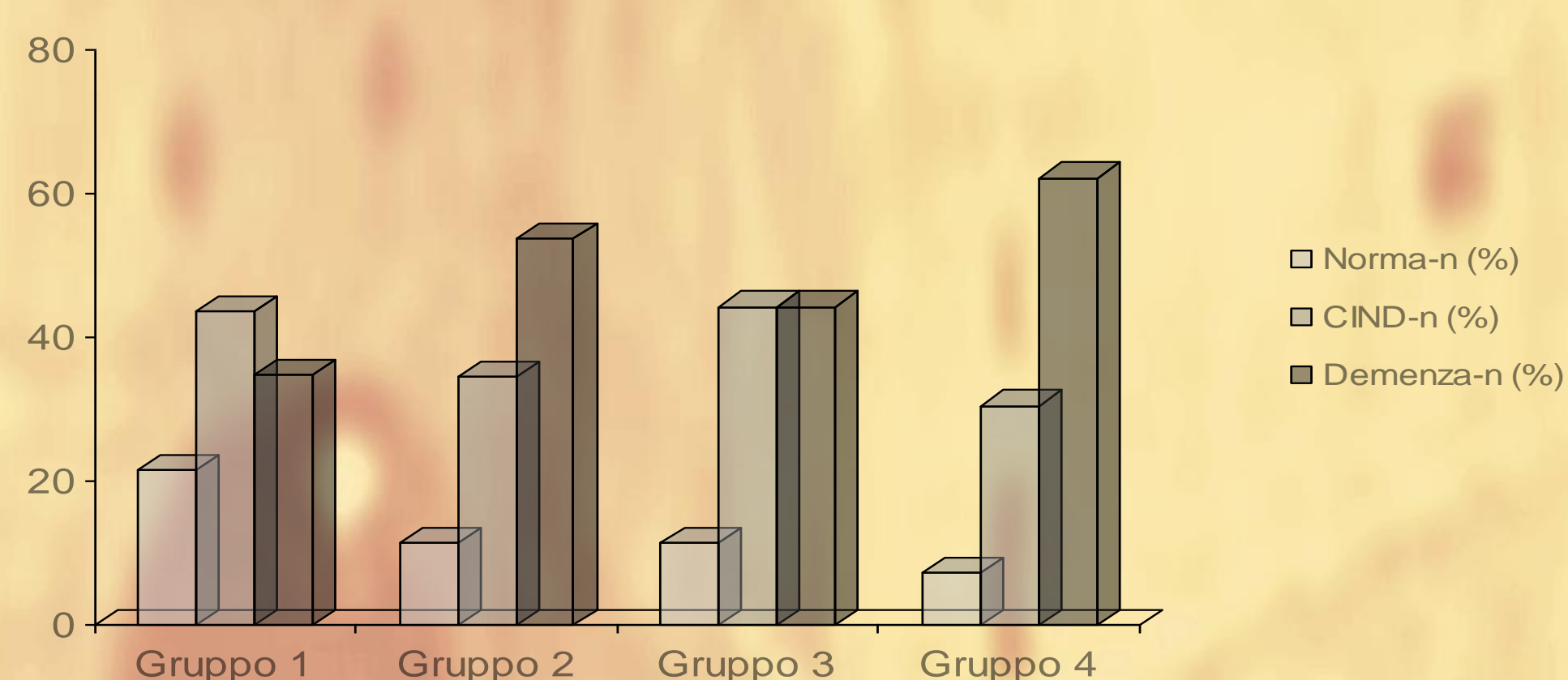
Risultati: i pazienti iperomocisteinemiche (46%) presentavano, rispetto ai controlli, valori inferiori di vit. B12, una maggior prevalenza di deficit di folati, ridotti valori di albumina, aumentati valori di creatinina, acido urico ed un maggior potere antiossidante totale. In questi soggetti la prevalenza di demenza era maggiore (53,9 vs 37,5%) ma solo VD (13,1 vs 5,3%) e VAD (15,7 vs 10,6%). All'analisi multivariata età, acido urico, vit. B12 e folati sono risultati indipendentemente associati ai valori di omocisteinemia. Il gruppo 4 (iperomocisteinemia in assenza di deficit vitaminico) presentava la maggior prevalenza di diagnosi di demenza (62,2%) rispetto agli altri 3 gruppi (**Tabella 1**). Era presente infine un progressivo aumento del potere antiossidante totale (dal gruppo 1 al 4), con analogo andamento del contributo antiossidante dell'acido urico (**Tabella 2**). Calcolando invece il potere antiossidante residuo (separato dall'attività dell'acido urico) il gruppo 3 (iperomocisteinemia, deficit di vit. B12 e/o folati) risultava quello con maggior stress ossidativo (**Tabella 2**).

TABELLA 1: analisi diagnosi per sottogruppi

Variabili	Folati e B12 ↑ omocisteina ↓ n. 158	Folati o B12 ↓ omocisteina ↓ n. 26	Folati o B12 ↓ omocisteina ↑ n. 70	Folati e B12 ↑ omocisteina ↑ n. 82	Totale n. 336	p
Nella norma n (%)	34 (21,5%)	3 (11,5%)	8 (11,4%)	6 (7,3%)	51 (15,2%)	
CIND n (%)	69 (43,7%)	9 (34,6%)	31 (44,3%)	25 (30,5%)	134 (39,9%)	0,002*
Demenze n (%)	55 (34,8%)	14 (53,8%)	31 (44,3%)	51 (62,2%)	151 (44,9%)	

TABELLA 2: ANOVA analisi potere ossidativo plasmatico per sottogruppi

Variabili	Folati e B12 ↑ omocisteina ↓ (Gruppo 1)	Folati o B12 ↓ omocisteina ↓ (Gruppo 2)	Folati o B12 ↓ omocisteina ↑ (Gruppo 3)	Folati e B12 ↑ omocisteina ↑ (Gruppo 4)	Totale	p
Potere antiossidante totale (PAT) – U FRAP	638,5 ± 167,6	606,9 ± 170,7	670,2 ± 168,4	749,6 ± 156,4*	662,0 ± 169,1	0,096
Contributo antiossidante dell'Acido Urico (PAAU) – U FRAP	406,4 ± 128,2	408,2 ± 152,6	480,2 ± 166,1	513,9 ± 113,3*	438,5 ± 139,5	0,020
Potere antiossidante residuo (PAR) – U FRAP	232,0 ± 73,6	198,7 ± 48,6	189,9 ± 49,0*	235,7 ± 82,0	223,4 ± 71,6	0,136
Prodotti avanzati dell'ossidazione proteica (PAOP) – µmol/l	72,8 ± 11,1	71,5 ± 21,1	74,0 ± 11,7	76,8 ± 10,2	73,6 ± 11,7	0,639
Idroperossidi (Hy) – CU	328,0 ± 116,2	350,7 ± 60,0	369,4 ± 111,4	317,5 ± 114,8	334,5 ± 112,4	0,628



Conclusioni: i risultati ottenuti suggeriscono l'esistenza di una associazione tra deficit di vitamine del gruppo B, iperomocisteinemia e deterioramento cognitivo/demenza^{4,5}. La maggior prevalenza di demenza (e stress ossidativo) nel gruppo di pazienti con iperomocisteinemia non associata a deficit vitaminici suggerisce la possibile presenza di fattori genetici predisponenti.

1. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, D'Souza R, Jeffery S, Bamford JM, Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. Brain. 2004;127(Pt1):212.
2. Kilmer S, McCully, Chemical pathology of homocysteine.IV:excitox, oxidative stress endothelial dysfunction and inflammation. Annals of Clinical & Laboratory Science, vol. 39, n.3, 2009.
3. Jakubowski H. Pathophysiological consequences of homocysteine excess. J Nutr.2006 Jun; 136(6 Suppl); 1741S-1749S.
4. Hinterberger M, Fischer P. Folate and Alzheimer: when time matters. J Neural Transm. 2013 Jan; 120(1):211-24.
5. Malouf R, Arosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (3):CD004326.

Impatto del profilo vitaminico B sullo stato cognitivo e funzionale in pazienti con iperomocisteinemia

Magon S, Bonetti F, Soavi C, Savino E, Brombo G, Bianchi L, Bosi C, Zurlo A, Zuliani G

Premessa: l'omocisteina è un metabolita intermedio della trasformazione della metionina, aminoacido essenziale, in cisteina. La vitamina B6 agisce come cofattore degli enzimi cistationina beta-sintetasi e cistationina gamma-liasi (transizione dell'omocisteina a cisteina), mentre la metilcobalamina, derivato della vit. B12, agisce come cofattore della metionina sintetasi, coinvolta nella via retrograda. Un deficit di tali vitamine, frequente nei soggetti anziani, si associa quindi ad un accumulo di omocisteina a livello plasmatico (v.n. <15 µmol/l). Questo fenomeno ha un ruolo importante nella patogenesi del danno neuronale, mediato sia da neurotossicità diretta (incremento di stress ossidativo e danno tossico-metabolico), che da vasculopatia micro e macroangiopatica^{1,2,3}.

Obiettivo: verificare l'associazione tra iperomocisteinemia e declino cognitivo/demenza in presenza o assenza di deficit di vitamina B12 e folati, nel tentativo di separare il possibile effetto dell'iperomocisteinemia *per se* dalle modificazioni metaboliche indotte dal deficit vitamine del gruppo B.

Materiali e metodi: il campione è costituito da 348 pazienti di età > 64 anni afferiti ai Day Hospital per lo studio dei disturbi cognitivi delle U.O. di Medicina Interna Universitaria o Geriatria, Ospedale S. Anna, Ferrara, dal 2006 al 2012. Sono stati esclusi pazienti con ipotiroidismo non compensato (TSH>4.2 mU/l o FT4<0.75 ng/ml) o insufficienza renale grave (VFG<30 ml/min). 188 pazienti presentavano valori normali di omocisteina (≤15 µmol/l - controlli), 160 risultavano iperomocisteinemici (>15 µmol/l, <100 µmol/l). Si è proceduto ad un'ulteriore suddivisione in 4 sottogruppi considerando la presenza/assenza di iperomocisteinemia e deficit di vitamina B12 (<198 pg/ml) o folati (<4,6 ng/ml):

- Gruppo 1 - omocisteina, vitamina B12 e folati normali
- Gruppo 2 - omocisteina normale, deficit di folati e/o vit. B12
- Gruppo 3 - iperomocisteinemia, deficit di vit. B12 e/o folati
- Gruppo 4 - iperomocisteinemia, vit. B12 e folati normali

La diagnosi di demenza comprendeva 5 possibilità: funzioni cognitive normali, declino cognitivo no demenza (CIND), demenza tipo Alzheimer (AD), demenza vascolare (VD), demenza mista (vascolare+Alzheimer) (VAD). È stato utilizzato un database in SPSS 17.00 (analisi statistica di correlazione lineare e bivariata, regressione lineare multipla, ANOVA)

Risultati: i pazienti iperomocisteinemici (46%) presentavano, rispetto ai controlli, valori inferiori di vit. B12, una maggior prevalenza di deficit di folati, ridotti valori di albumina, aumentati valori di creatinina, acido urico ed un maggior potere antiossidante totale. In questi soggetti la prevalenza di demenza era maggiore (53,9 vs 37,5%) ma solo VD (13,1 vs 5,3%) e VAD (15,7 vs 10,6%). All'analisi multivariata età, acido urico, vit. B12 e folati sono risultati indipendentemente associati ai valori di omocisteinemia. Il gruppo 4 (iperomocisteinemia in assenza di deficit vitaminico) presentava la maggior prevalenza di diagnosi di demenza (62,2%) rispetto agli altri 3 gruppi (**Tabella 1**). Era presente infine un progressivo aumento del potere antiossidante totale (dal gruppo 1 al 4), con analogo andamento del contributo antiossidante dell'acido urico (**Tabella 2**). Calcolando invece il potere antiossidante residuo (separato dall'attività dell'acido urico) il gruppo 3 (iperomocisteinemia, deficit di vit. B12 e/o folati) risultava quello con maggior stress ossidativo (**Tabella 2**).

TABELLA 1: analisi diagnosi per sottogruppi

Variabili	Folati e B12 ↑ omocisteina ↓ n. 158	Folati o B12 ↓ omocisteina ↓ n. 26	Folati o B12 ↓ omocisteina ↑ n. 70	Folati e B12 ↑ omocisteina ↑ n. 82	Totale n. 336	p
Nella norma n (%)	34 (21,5%)	3 (11,5%)	8 (11,4%)	6 (7,3%)	51 (15,2%)	
CIND n (%)	69 (43,7%)	9 (34,6%)	31 (44,3%)	25 (30,5%)	134 (39,9%)	0,002*
Demenze n (%)	55 (34,8%)	14 (53,8%)	31 (44,3%)	51 (62,2%)	151 (44,9%)	

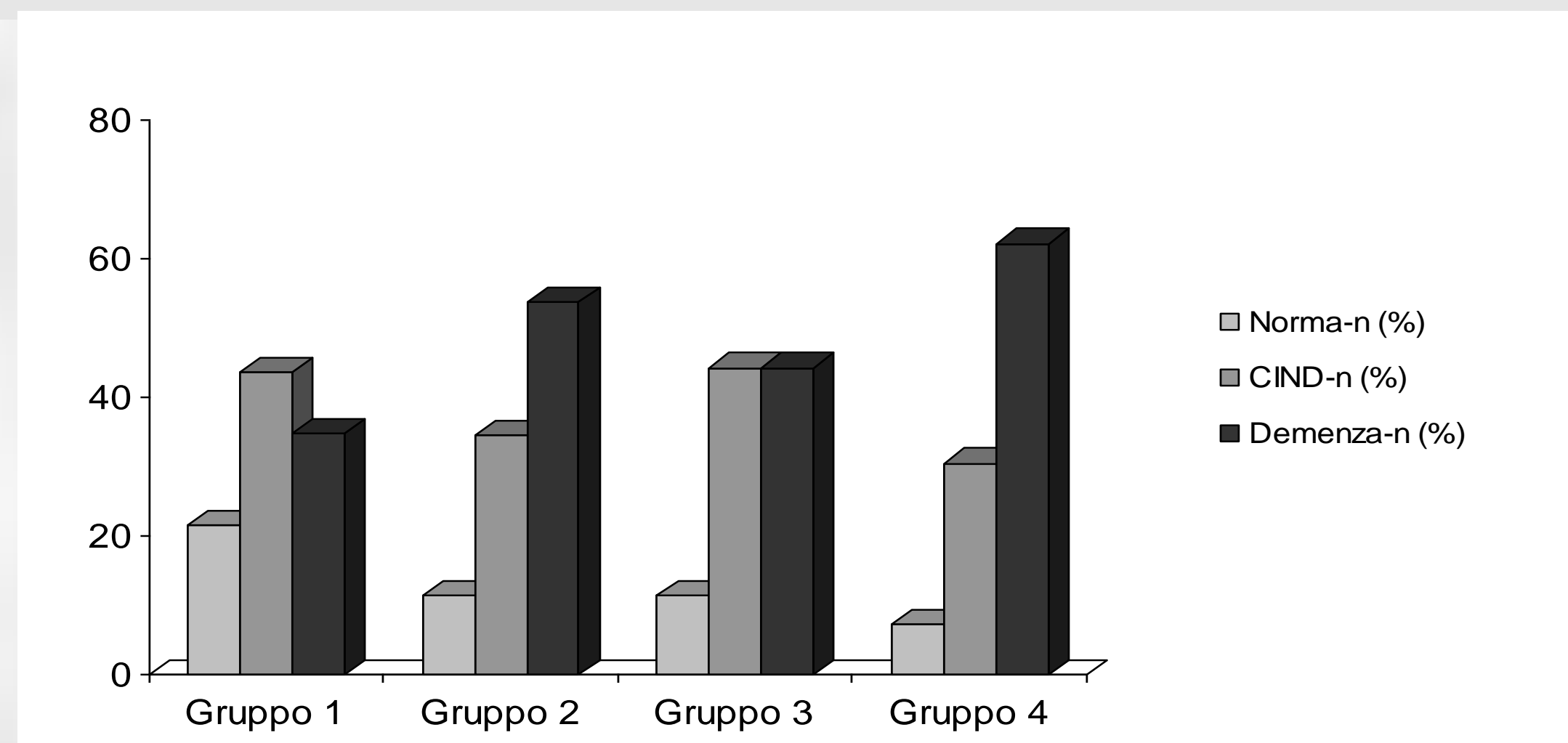


TABELLA 2: ANOVA analisi potere ossidativo plasmatico per sottogruppi

Variabili	Folati e B12 ↑ omocisteina ↓ (Gruppo 1)	Folati o B12 ↓ omocisteina ↓ (Gruppo 2)	Folati o B12 ↓ omocisteina ↑ (Gruppo 3)	Folati e B12 ↑ omocisteina ↑ (Gruppo 4)	Totale	p
Potere antiossidante totale (PAT) – U FRAP	638,5 ± 167,6	606,9 ± 170,7	670,2 ± 168,4	749,6 ± 156,4*	662,0 ± 169,1	0,096
Contributo antiossidante dell'Acido Urico (PAAU) – U FRAP	406,4 ± 128,2	408,2 ± 152,6	480,2 ± 166,1	513,9 ± 113,3*	438,5 ± 139,5	0,020
Potere antiossidante residuo (PAR) – U FRAP	232,0 ± 73,6	198,7 ± 48,6	189,9 ± 49,0*	235,7 ± 82,0	223,4 ± 71,6	0,136
Prodotti avanzati dell'ossidazione proteica (PAOP) – µmol/l	72,8 ± 11,1	71,5 ± 21,1	74,0 ± 11,7	76,8 ± 10,2	73,6 ± 11,7	0,639
Idroperossidi (Hy) – CU	328,0 ± 116,2	350,7 ± 60,0	369,4 ± 111,4	317,5 ± 114,8	334,5 ± 112,4	0,628

Conclusioni: i risultati ottenuti suggeriscono l'esistenza di una associazione tra deficit di vitamine del gruppo B, iperomocisteinemia e deterioramento cognitivo/demenza^{4,5}. La maggior prevalenza di demenza (e stress ossidativo) nel gruppo di pazienti con iperomocisteinemia non associata a deficit vitaminici suggerisce la possibile presenza di fattori genetici predisponenti.

1. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, D'Souza R, Jeffery S, Bamford JM, Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. Brain. 2004;127(Pt1):212.
2. Kilmer S, McCully, Chemical pathology of homocysteine.IV:excitox, oxidative stress endothelial dysfunction and inflammation. Annals of Clinical & Laboratory Science, vol. 39, n.3, 2009.
3. Jakubowski H. Pathophysiological consequences of homocysteine excess. J Nutr.2006 Jun; 136(6 Suppl); 1741S-1749S.
4. Hinterberger M, Fischer P. Folate and Alzheimer: when time matters. J Neural Transm. 2013 Jan; 120(1):211-24.
5. Malouf R, Aversa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (3):CD004326.

Impatto del profilo vitaminico B sullo stato cognitivo e funzionale in pazienti con iperomocisteinemia

Magon S, Bonetti F, Soavi C, Savino E, Brombo G, Bianchi L, Bosi C, Zurlo A, Zuliani G

Premessa: l'omocisteina è un metabolita intermedio della trasformazione della metionina, aminoacido essenziale, in cisteina. La vitamina B6 agisce come cofattore degli enzimi cistationina beta-sintetasi e cistationina gamma-liasi (transizione dell'omocisteina a cisteina), mentre la metilcobalamina, derivato della vit. B12, agisce come cofattore della metionina sintetasi, coinvolta nella via retrograda. Un deficit di tali vitamine, frequente nei soggetti anziani, si associa quindi ad un accumulo di omocisteina a livello plasmatico (v.n. <15 µmol/l). Questo fenomeno ha un ruolo importante nella patogenesi del danno neuronale, mediato sia da neurotossicità diretta (incremento di stress ossidativo e danno tossico-metabolico), che da vasculopatia micro e macroangiopatica^{1,2,3}.

Obiettivo: verificare l'associazione tra iperomocisteinemia e declino cognitivo/demenza in presenza o assenza di deficit di vitamina B12 e folati, nel tentativo di separare il possibile effetto dell'iperomocisteinemia *per se* dalle modificazioni metaboliche indotte dal deficit vitamine del gruppo B.

Materiali e metodi: il campione è costituito da 348 pazienti di età > 64 anni afferiti ai Day Hospital per lo studio dei disturbi cognitivi delle U.O. di Medicina Interna Universitaria o Geriatria, Ospedale S. Anna, Ferrara, dal 2006 al 2012. Sono stati esclusi pazienti con ipotiroidismo non compensato (TSH>4.2 mU/l o FT4<0.75 ng/ml) o insufficienza renale grave (VFG<30 ml/min). 188 pazienti presentavano valori normali di omocisteina (≤15 µmol/l - controlli), 160 risultavano iperomocisteinemiche (>15 µmol/l, <100 µmol/l). Si è proceduto ad un'ulteriore suddivisione in 4 sottogruppi considerando la presenza/assenza di iperomocisteinemia e deficit di vitamina B12 (<198 pg/ml) o folati (<4,6 ng/ml):

Gruppo 1 - omocisteina, vitamina B12 e folati normali
Gruppo 2 - omocisteina normale, deficit di folati e/o vit. B12
Gruppo 3 - iperomocisteinemia, deficit di vit. B12 e/o folati
Gruppo 4 - iperomocisteinemia, vit. B12 e folati normali

La diagnosi di demenza comprendeva 5 possibilità: funzioni cognitive normali, declino cognitivo no demenza (CIND), demenza tipo Alzheimer (AD), demenza vascolare (VD), demenza mista (vascolare+Alzheimer) (VAD). È stato utilizzato un database in SPSS 17.00 (analisi statistica di correlazione lineare e bivariata, regressione lineare multipla, ANOVA)

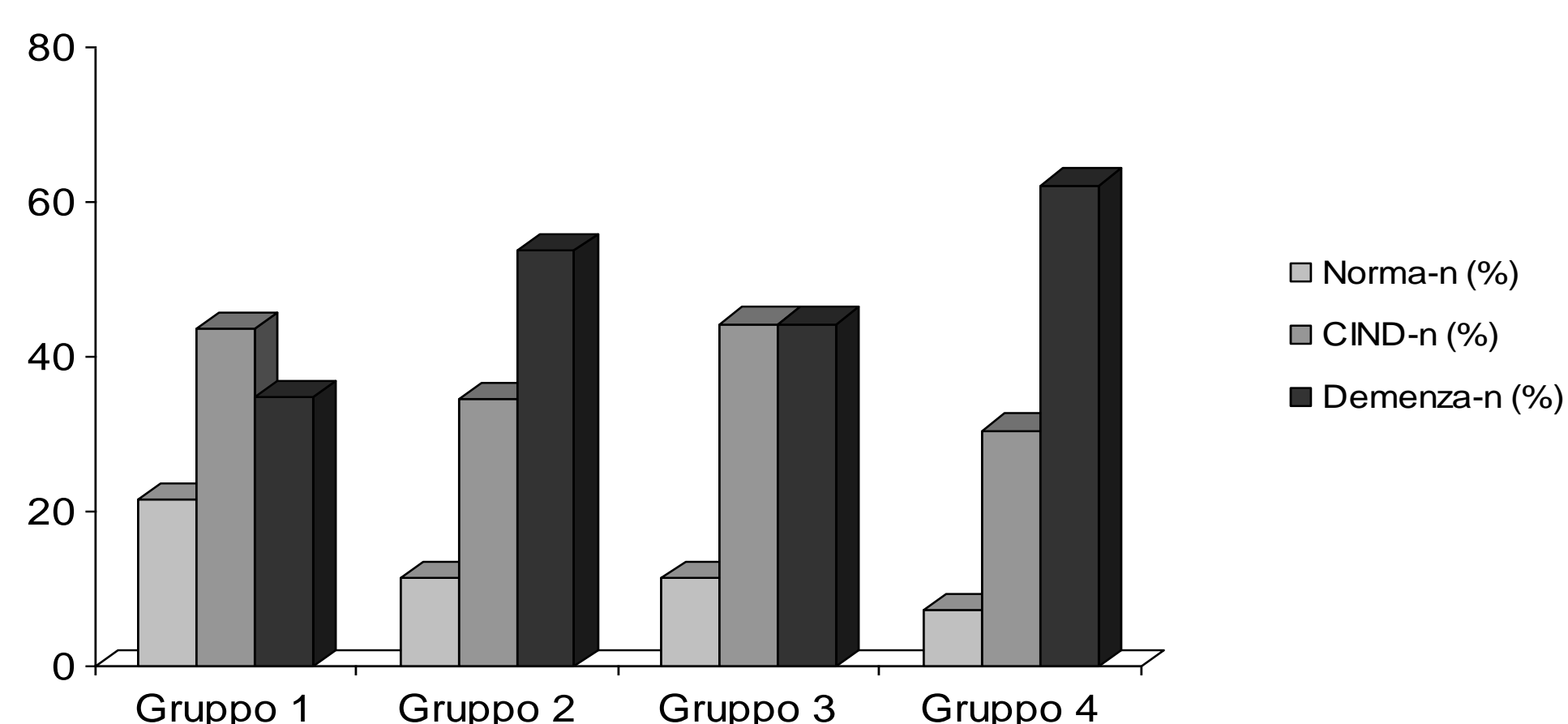
Risultati: i pazienti iperomocisteinemiche (46%) presentavano, rispetto ai controlli, valori inferiori di vit. B12, una maggior prevalenza di deficit di folati, ridotti valori di albumina, aumentati valori di creatinina, acido urico ed un maggior potere antiossidante totale. In questi soggetti la prevalenza di demenza era maggiore (53,9 vs 37,5%) ma solo VD (13,1 vs 5,3%) e VAD (15,7 vs 10,6%). All'analisi multivariata età, acido urico, vit. B12 e folati sono risultati indipendentemente associati ai valori di omocisteinemia. Il gruppo 4 (iperomocisteinemia in assenza di deficit vitaminico) presentava la maggior prevalenza di diagnosi di demenza (62,2%) rispetto agli altri 3 gruppi (**Tabella 1**). Era presente infine un progressivo aumento del potere antiossidante totale (dal gruppo 1 al 4), con analogo andamento del contributo antiossidante dell'acido urico (**Tabella 2**). Calcolando invece il potere antiossidante residuo (separato dall'attività dell'acido urico) il gruppo 3 (iperomocisteinemia, deficit di vit. B12 e/o folati) risultava quello con maggior stress ossidativo (**Tabella 2**).

TABELLA 1: analisi diagnosi per sottogruppi

Variabili	Folati e B12 ↑ omocisteina ↓ n. 158	Folati o B12 ↓ omocisteina ↓ n. 26	Folati o B12 ↓ omocisteina ↑ n. 70	Folati e B12 ↑ omocisteina ↑ n. 82	Totale n. 336	p
Nella norma n (%)	34 (21,5%)	3 (11,5%)	8 (11,4%)	6 (7,3%)	51 (15,2%)	
CIND n (%)	69 (43,7%)	9 (34,6%)	31 (44,3%)	25 (30,5%)	134 (39,9%)	0,002*
Demenze n (%)	55 (34,8%)	14 (53,8%)	31 (44,3%)	51 (62,2%)	151 (44,9%)	

TABELLA 2: ANOVA analisi potere ossidativo plasmatico per sottogruppi

Variabili	Folati e B12 ↑ omocisteina ↓ (Gruppo 1)	Folati o B12 ↓ omocisteina ↓ (Gruppo 2)	Folati o B12 ↓ omocisteina ↑ (Gruppo 3)	Folati e B12 ↑ omocisteina ↑ (Gruppo 4)	Totale	p
Potere antiossidante totale (PAT) – U FRAP	638,5 ± 167,6	606,9 ± 170,7	670,2 ± 168,4	749,6 ± 156,4*	662,0 ± 169,1	0,096
Contributo antiossidante dell'Acido Urico (PAAU) – U FRAP	406,4 ± 128,2	408,2 ± 152,6	480,2 ± 166,1	513,9 ± 113,3*	438,5 ± 139,5	0,020
Potere antiossidante residuo (PAR) – U FRAP	232,0 ± 73,6	198,7 ± 48,6	189,9 ± 49,0*	235,7 ± 82,0	223,4 ± 71,6	0,136
Prodotti avanzati dell'ossidazione proteica (PAOP) – µmol/l	72,8 ± 11,1	71,5 ± 21,1	74,0 ± 11,7	76,8 ± 10,2	73,6 ± 11,7	0,639
Idroperossidi (Hy) – CU	328,0 ± 116,2	350,7 ± 60,0	369,4 ± 111,4	317,5 ± 114,8	334,5 ± 112,4	0,628



Conclusioni: i risultati ottenuti suggeriscono l'esistenza di una associazione tra deficit di vitamine del gruppo B, iperomocisteinemia e deterioramento cognitivo/demenza^{4,5}. La maggior prevalenza di demenza (e stress ossidativo) nel gruppo di pazienti con iperomocisteinemia non associata a deficit vitaminici suggerisce la possibile presenza di fattori genetici predisponenti.

1. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, D'Souza R, Jeffery S, Bamford JM, Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. Brain. 2004;127(Pt1):212.
2. Kilmer S, McCully, Chemical pathology of homocysteine.IV:excitox, oxidative stress endothelial dysfunction and inflammation. Annals of Clinical & Laboratory Science, vol. 39, n.3, 2009.
3. Jakubowski H. Pathophysiological consequences of homocysteine excess. J Nutr.2006 Jun; 136(6 Suppl); 1741S-1749S.
4. Hinterberger M, Fischer P. Folate and Alzheimer: when time matters. J Neural Transm. 2013 Jan; 120(1):211-24.
5. Malouf R, Aversa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (3):CD004326.