

Dieta in corso di terapia anticoagulante orale e livelli plasmatici di omocisteina

E. Cancellieri, A. Ripari, L. Cresci, M. De Bernardis, A. Montanelli

Dipartimento di Patologia clinica, A.O. Ospedale Maggiore di Crema

Riassunto

Premesse. E' noto che l'apporto dietetico di grandi quantità di vegetali a foglia verde, ricchi in vitamina K, aumenta la variabilità del livello dell'anticoagulazione orale ed è altrettanto vero che questi cibi costituiscono un'importante risorsa di acido folico, substrato indispensabile alla rimetilazione dell'omocisteina a metionina.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare gli effetti di una dieta a basso contenuto di vitamina K, finalizzata ad una stabilizzazione del regime di anticoagulazione orale, sui livelli basali di omocisteina.

Metodi. Abbiamo confrontato un gruppo di 70 pazienti in terapia anticoagulante orale (warfarin o acenocumarolo) da almeno 1 anno, che praticavano una dieta a basso contenuto di vitamina K seguendo le indicazioni fornite dal Centro di Sorveglianza, con un gruppo di 70 pazienti non in TAO reclutati come gruppo di controllo.

12 dei 70 pazienti in TAO, avevano effettuato il test dell'omocisteina anche prima di intraprendere il trattamento anticoagulante, nell'ambito delle indagini di laboratorio previste per lo studio di una condizione di trombofilia.

Risultati. Abbiamo accertato che tra i valori medi di omocisteina dei due gruppi di pazienti indagati non esiste una differenza significativa, così come non si è evidenziata nessuna significatività statistica tra valori di omocisteina rilevati prima e durante il regime di anticoagulazione orale.

Conclusioni. I dati ottenuti suggeriscono che una dieta a basso contenuto di vitamina K non è in grado di influenzare i livelli basali di omocisteina. Nell'ambito dei pazienti in TAO meritano certamente una specifica terapia integrativa con vitamine del gruppo B tutti i soggetti con documentata iperomocisteinemia, mentre rimane aperto il dibattito sull'opportunità di estendere questo trattamento a tutti.

Summary

Dietary restriction and homocysteine levels during the oral anticoagulant treatment

Background. It's known that a diet with large amounts of vegetables of vitamin K rich is effective in increasing the percentage of the level of the therapeutic range in patients with poorly controlled anticoagulation.

This kind of food is a very important source not only of vitamin K but also of folates, which are involved in homocysteine (Hcy) metabolism.

It is known that the lower the folate level, the higher the Hcy concentration, so we suspected that patients under chronic anticoagulant treatment and dietary restriction of green vegetables could show hyperhomocysteinemia.

The aim of this study was to evaluate plasmatic Hcy levels in patients treated with oral anticoagulation therapy and a diet lacking in vitamin K.

Methods. Hcy levels of 70 patients receiving oral anticoagulation treatment for at least 1 year and a restricted diet (group I), were compared with those of 70 untreated subjects of a similar age (group II). Hcy levels were also evaluated in a group of 12 patients before and during anticoagulant treatment.

Results. We did not find a significant difference of plasmatic Hcy levels between the two groups of patients nor was any significant difference shown before and during the anticoagulant treatment period.

Conclusions. Our data suggest that a vitamin K-restricted diet applied to oral anticoagulated patients will not induce an increase in Hcy levels.

Patients with documented hyperhomocysteinemia undergoing oral anticoagulant treatment certainly need to be treated with B -vitamins; for all the others, the proposition of this treatment is still under discussion.

Key words: Oral anticoagulant treatment, Homocysteine, Diet.

Introduzione

La terapia anticoagulante orale ha trovato negli ultimi anni sempre più larga indicazione e applicazione per il trattamento e/o per la prevenzione di numerose condizioni tromboemboliche.

Scopo di questa terapia è di deprimere la coagulabilità del sangue in modo controllato e reversibile, al fine di ottenere la massima prevenzione/protezione possibile dagli incidenti tromboembolici ed al contempo di ridurre al minimo il rischio emorragico.

I farmaci anticoagulanti orali agiscono bloccando la riduzione della vitamina K epossido a vitamina K, mediante inibizione competitiva dell'enzima epossido-reduttasi. In questo modo viene impedita la gamma-carbossilazione dei fattori II, VII, IX, X, un evento biochimico indispensabile per l'estrinsecarsi della loro attività biologica. Tale effetto inibitore è proporzionale alla dose di farmaco assunta.

La massima efficacia farmacologica e la massima sicurezza possono essere conciliate solo se i pazienti in trattamento anticoagulante eseguono controlli periodici sia clinici che laboratoristici; la gestione del paziente in TAO presuppone quindi una multidisciplinarietà nelle esperienze e nelle competenze. Sulla scorta dei dati clinici e di laboratorio, infatti, viene stabilito un target terapeutico individuale, a favore di ogni paziente, che viene di conseguenza "gestito" al fine di garantire un livello stabile di anticoagulazione nell'ambito del range ottimale prestabilito.

Il 25% circa dei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali, purtroppo, risulta "mal controllato", con livelli di anticoagulazione instabili per diversi motivi, quali la cattiva compliance terapeutica, le malattie intercorrenti, le frequenti interazioni farmacologiche e non ultimo le abitudini alimentari.

Relativamente a queste ultime, è ampiamente noto che i vegetali a foglia verde (lattuga, spinaci, etc.), che contengono elevate quantità di vitamina K, possono antagonizzare l'effetto dei farmaci anticoagulanti¹. E' pertanto bene che nella dieta dei pazienti in TAO questi alimenti costituiscano un apporto quantitativamente costante, proprio al fine di garantire un raggiungimento e mantenimento dell'effetto farmacologico dell'anticoagulante stabile e stabilizzato².

A questo scopo, i pazienti che afferiscono al nostro Centro di sorveglianza sono debitamente istruiti, anche con l'ausilio di un vademecum, relativamente ai quantitativi di vitamina K contenuti nei diversi alimenti.

Nell'ambito delle ricerche relative alla biochimica della nutrizione e degli eventi trombo-embolici, negli ultimi anni è emerso che l'omocisteina, un aminoacido solforato, che si forma nel nostro organismo a partire da un aminoacido essenziale, la metionina, può provocare danni alle pareti dei vasi sanguigni modificandone la struttura e la funzionalità: l'omocisteina rappresenta quindi un fattore di rischio cardiovascolare che aumenta la possibilità di andare incontro ad eventi sfavorevoli

quali infarto o ictus^{3,4}.

Questo aminoacido può essere presente nel sangue in quantità aumentata per due motivi:

- fattori alimentari: dovuti ad una dieta poco equilibrata, ricca di proteine e povera di frutta e verdura, con conseguente carenza di acido folico, di vitamina B12 e B6⁵.
- fattori genetici: dovuti alla presenza di mutazioni geniche a carico degli enzimi implicati nel metabolismo dell'omocisteina (MTHFR: metilen-tetraidrofolato-reduttasi⁶; CBS: cistationina-beta-sintetasi)

Per prevenire l'accumulo di omocisteina nel sangue è quindi importante introdurre ogni giorno una buona quantità di acido folico, una vitamina che è presente oltre che nei legumi e nei germogli di grano anche nelle foglie di tutti i vegetali verdi, in buona compagnia con la vitamina K.

Il nostro studio si è proposto di indagare il ruolo di una dieta a basso contenuto di vitamina K, quale quella seguita dai pazienti in TAO per eventi tromboembolici, nell'indurre una possibile carenza di apporto di acido folico con conseguente probabile aumento dell'omocisteina.

L'iperomocisteinemia, che è peraltro riconosciuta essere in grado di esporre i pazienti ad un "aumento di rischio di malattia vascolare", nel caso specifico verrebbe ad assumere una particolare rilevanza sul piano fisiopatologico in quanto configurerebbe il realizzarsi di un "effetto indesiderato" in grado di agire, sul piano dei fattori di rischio, con finalità diametralmente opposta a quanto atteso dalla prescrizione della TAO.

Materiali e metodi

Abbiamo sottoposto al test dell'omocisteina un gruppo di 70 pazienti, con diagnosi di Fibrillazione Atriale, con sostituzioni valvolari o pregressa Trombosi Venosa Profonda (TVP), in terapia con anticoagulanti orali e seguiti presso il nostro Centro di sorveglianza da almeno 1 anno. Tutti i pazienti erano stati invitati a seguire un regime dietetico a basso contenuto di vitamina K in quanto avevano manifestato difficile stabilizzazione e/o raggiungimento del livello target di anticoagulazione, difficoltà peraltro non attribuibile ad interazioni farmacologiche o a malattie intercorrenti.

Abbiamo confrontato i risultati ottenuti su questi pazienti con quelli di 70 pazienti non anticoagulati, di pari età e sesso (39 femmine e 31 maschi di età compresa tra i 45 e i 76 anni), scelti come gruppo di controllo, che si sono rivolti al nostro laboratorio per il dosaggio dell'omocisteina.

All'interno del gruppo degli anticoagulati vi erano 12 pazienti di cui era noto anche il valore di omocisteina prima del trattamento anticoagulante, valore determinato nell'ambito di indagini di laboratorio eseguite per la ricerca di marcatori biochimici di rischio trombofilico.

Il dosaggio dell'omocisteina, per tutti i pazienti, è

Tabella I. Valori di omocisteina dei Pazienti in TAO e dei Controlli.

Pazienti in TAO	CONTROLLI
Valore medio di HCY = 15.1 ± 22.2 mmol/l	Valore medio di HCY = 13.1 ± 14.1 mmol/l
Valori normali di HCY 69 %	Valori normali di HCY 81%

HCY = Omocisteina

stato eseguito su strumentazione automatica di chimica clinica

AEROSET (Abbott Laboratories, Chicago, Illinois, USA) con l'impiego di un kit commerciale (Carolina Liquid Chemistries HCY, Axis -Shield, Dundee, UK) che prevede indifferentemente l'utilizzo di campioni di plasma o di siero.

Il kit, che si avvale di reattivi liquidi pronti all'uso e non necessita di pretrattamento del campione, prevede una calibrazione a 2 punti e dichiara una stabilità del reattivo a bordo dello strumento pari a 30 giorni. La sensibilità del metodo è $0,42 \mu\text{mol/L}$; i valori di riferimento, calcolati su 100 campioni di soggetti sani, hanno consentito di determinare un valore di cut-off pari a $15 \mu\text{mol/L}$ ($x + 2\text{ds}$).

Risultati

Nel gruppo di pazienti in TAO il valore medio di omocisteina è risultato pari a $15,1+22,2 \mu\text{mol/L}$; nei pazienti del gruppo di controllo è risultato pari a $13,1+14,1 \mu\text{mol/L}$ (Tab. I).

Dopo aver assunto un valore di cut-off pari a $15 \mu\text{mol/L}$ ⁷ abbiamo rilevato che: a) valori "normali" di omocisteina erano presenti in 48 (69%) pazienti anticoagulati e in 57 (81%) pazienti di controllo (valore medio 1° gruppo $12,0 \mu\text{mol/L}$; valore medio 2° gruppo $11,0 \mu\text{mol/L}$); b) la condizione di iperomocisteinemia (da $17,3 \mu\text{mol/L}$ a $82,9 \mu\text{mol/L}$) era presente nel 31% dei pazienti in TAO e nel 19% dei controlli.

L'applicazione del test t di Student per dati non appaiati non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa ($t = 1,95$ $p = 0,054$) tra i valori medi di omocisteina dei pazienti in TAO rispetto a quelli del gruppo di controllo.

Il confronto tra i dati di omocisteina ottenuti nei 12 pazienti prima e durante il trattamento anticoagulante orale (valore medio di omocisteina prima della TAO $11,0 \mu\text{mol/L}$; valore medio di omocisteina durante la TAO $12,1 \mu\text{mol/L}$) non ha altresì evidenziato una differenza statisticamente significativa (t di Student per dati appaiati = $0,81$; $p = 0,421$).

Discussione

E' opinione comune che l'instabilità dell'anticoagulazione orale in pazienti con una buona compliance e senza altre cause di variabilità sia dovuta ad una fluttuazione dell'apporto dietetico di vitamina K⁸; l'introduzione di cibi ricchi in vitamina K è infatti in grado di antagonizzare l'azione farmacologica degli anticoagu-

lanti orali.

E' stato altresì ipotizzato che i pazienti in terapia anticoagulante da lungo tempo, proprio a seguito di una restrizione dietetica in vegetali a foglia verde, riducendo unitamente all'apporto di vit. K anche quello dei folati, possano incorrere nella condizione di un insufficiente apporto di micronutrienti, in grado di indurre un incremento dei valori plasmatici di omocisteina. Risulta chiaro che tale risultato è alquanto indesiderabile poiché, a fronte di un effetto desiderato quale può essere il livello di anticoagulazione, esso è altresì responsabile del realizzarsi di una condizione "biochimicamente antagonista" al goal terapeutico, ovvero alla riduzione del rischio di eventi tromboembolici.

Contrariamente a questa ipotesi, sostenuta da Altri Autori⁹, i nostri risultati suggeriscono che la restrizione dietetica applicata ai pazienti in TAO non determina un significativo aumento dell'omocisteina e di conseguenza non influisce negativamente sui benefici ottenibili dal regime di anticoagulazione. Nonostante l'atteggiamento dietetico restrittivo verso i cibi ad alto contenuto di vit. K, infatti, i pazienti anticoagulati risultano assumere B6, B12 e folati in quantità sufficienti a garantire un corretto metabolismo dell'omocisteina (pazienti garantiti i livelli di assunzione giornalieri raccomandati L.A.R.N. vitamina B12 $2\mu\text{g}$, vitamina B6 $1,5 \text{mg}$, folati $200 \mu\text{g}$) così da escludere la necessità di dover ricorrere alla prescrizione di un apporto in formulazione farmacologica di queste vitamine¹⁰.

L'assenza di differenza statisticamente significativa tra i valori di omocisteina ottenuti prima dell'inizio e dopo 1 anno di terapia anticoagulante, al di là del ruolo svolto dalla dieta, pare escludere che possa altresì esistere una qualche azione del warfarin o dell'acenocumarolo sul metabolismo della metionina tale da alterare i livelli di omocisteina plasmatica basale.

In particolare questa osservazione viene anche supportata dal fatto che i livelli di omocisteina non risultano diversi nemmeno tra pazienti che assumono basse quantità di farmaco rispetto a quelli dei pazienti che, a parità di effetto farmacologico anticoagulante, ne assumono una maggior quantità.

Il maggior numero di pazienti iperomocisteinemici presente nella popolazione degli anticoagulati può così essere spiegato solo dalla relazione causale che lega l'iperomocisteinemia moderata alla patologia tromboembolica, ovvero ad una autoselezione a monte del campione, e non dalle abitudini dietetiche acquisite dopo l'inizio della TAO sulla scorta di appropriati e motivati

suggerimenti medici.

Non è quindi razionale proporre un supplemento vitaminico a tutti i pazienti posti in terapia anticoagulante, ma pare invece alquanto raccomandabile far eseguire una determinazione dell'omocisteina a tutti i pazienti prima di intraprendere la terapia e a tutti quei pazienti che, in numero non certo limitato, in terapia da ormai parecchi anni, non sono mai stati sottoposti a questa indagine.

Pare infatti deontologicamente non corretto rinunciare alla possibilità di correzione dell'iperomocisteinemia in un paziente a rischio di eventi cardiovascolari, peraltro ottenibile con la semplice prescrizione di vitamine del gruppo B¹¹.

I lavori di una recente metanalisi hanno infatti dimostrato una significatività statistica tra i livelli di omocisteina e il rischio cardiovascolare: in base a questi dati sembra che una riduzione dei livelli di omocisteina di 3micromoli/litro possa ridurre il rischio di ischemia del 16%, di TVP del 25% e di ictus del 24%¹².

Alla luce di questi ultimi dati, peraltro, potremmo essere indotti a pensare che, poiché l'omocisteina rappresenta un fattore/marcatore di rischio, il goal terapeutico possa essere proprio quello di portare la sua concentrazione plasmatica ai valori più bassi possibili: minore è la sua concentrazione, minore è la possibilità di recidiva o di ammalare di patologia cardio-vascolare.

Pare così riaprirsi il dibattito: un trattamento con vitamine del gruppo B può essere giustificato a favore di tutti i pazienti con problemi cardiovascolari e non solo a favore di coloro che meritano una correzione di documentati difetti metabolico/nutrizionali?

Bibliografia

1. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med* 2004; 116:651-6.
2. Rohde LE, de Assis MC, Rabelo ER. Dietary vitamin K

- intake and anticoagulation in elderly patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10:1-5.
3. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995; 346:1395-8.
 4. Guba SC, Fink LM, Fonseca V. Hyperhomocysteinemia. An emerging and important risk factor for thromboembolic and cardiovascular disease. *Am J Clin Pathol* 1996; 106:709-22.
 5. Ubbink JB, Vermaak WJ, Van der Merwe A, Becker PJ. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr* 1993; 57:47-53.
 6. Harmon DL, Woodside JV, Yarnell JW, McMaster D, Young IS, McCrum EE, et al. The common "thermolabile" variant of methylene tetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinemia. *QJM* 1996; 89:571-7.
 7. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Anderson A, Aller RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39: 1764-79.
 8. Couris R, Tataronis G, McCloskey W, Oertel L, Dallal G, Dwyer J, et al. Dietary vitamin K variability affects International Normalized Ratio (INR) coagulation indices. *Int J Vitam Nutr Res* 2006; 76:65-74.
 9. Murù A, Quintana I, Galarza C, Alfie J, Kordich L. Unsuspected hyperhomocysteinemia in chronically anticoagulated patients. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2001; 12:79-80.
 10. Willelms HP, den Heijer M, Gerrits WB, Schurgers LJ, Havekes M, Blom HJ, et al. Oral anticoagulant treatment with coumarin derivatives does not influence plasma homocysteine concentration. *Eur J Intern Med* 2006; 17: 120-4.
 11. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials. *Br Med J* 1998; 316:894-8.
 12. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Br Med J* 2002 Nov 23; 325:1202.