

Elevate concentrazioni plasmatiche di omocisteina in pazienti affetti da insufficienza cardiaca: significato clinico

Raised homocystein plasma concentration in patients with Heart Failure: clinical significance

E. Vizzardi, S. Nodari, C. Fiorina, M. Metra, L. Dei Cas

ABSTRACT: *Raised homocystein plasma concentration in patients with Heart Failure: clinical significance. E. Vizzardi, S. Nodari, C. Fiorina, M. Metra, L. Dei Cas.*

Elevated plasma levels of homocysteine is associated with increased risk of thrombotic and atherosclerotic vascular disease. Several studies have demonstrated that hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for vascular disease and is associated to heart failure. However there are no data regarding the association between homocysteine and various objective as well as subjective measures of heart failure. We hypothesized that plasma homocysteine is associated with clinical and echocardiographic signs of heart failure. On this ground we have analysed levels of homocysteine in patients with heart failure and possible correlation between these levels and clinical-functional pattern (NYHA class and ejection fraction).

Methods: Plasma homocysteine levels were determined in 123 patients with dilated cardiomyopathy (59 males, 64 females, mean age 67 ± 10 years, mean EF $31 \pm 11\%$ and mean NYHA 2.4 ± 0.9 , 47 idiopathic and 76 postischemic cardiomyopathy) and 85 healthy control subjects (homogeneous group for sex and age). Patients with chronic renal failure, vitamin B12 and folate deficiency or factors affecting homocysteine plasma levels were excluded from this study. Homocysteine

levels were determined in coded plasma samples by immunoenzymatic methods.

Results: Patients with heart failure had a higher homocysteine level (mcg/L) than control subjects (21.72 ± 10.28 vs 12.9 ± 6.86 , $p < 0,001$) both postischemic (20.89 ± 9.6 vs 12.9 ± 6.86 , $p < 0,001$) and idiopathic cardiomyopathy (23.0 ± 11.2 vs 12.9 ± 6.86 , $p < 0,001$). A significant correlation was observed between homocysteine and NYHA functional class ($p < 0,001$), age ($p < 0,001$), creatinine ($p < 0,001$), colesterolo ($p < 0,05$) while no correlations were observed with hemodynamic (HR, BP), functional (ejection fraction) and other metabolic parameters (triglycerides). Serum homocysteine was lowest in control and increased with increasing NYHA class. In idiopathic cardiomyopathy the correlation between homocysteine and NYHA functional class, creatinine ($p < 0,001$), fibrinogen ($p < 0,05$) was confirmed; in postischemic cardiomyopathy a significant correlation with creatinine and NYHA class ($p < 0,001$) and with triglycerides ($p < 0,05$) was also found.

Conclusion: Plasma homocysteine was directly related to NYHA class. This observation may underline the strong relations of plasma homocysteine to congestive heart failure. Further research is indicated to evaluate a causal or non-causal mechanism for this association.

Monaldi Arch Chest Dis 2007; 68: 96-102.

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Applicata, Cattedra di Cardiologia; Università degli Studi di Brescia.

Introduzione

L'ipotesi che un aumento di omocisteina nel sangue potesse essere causa di aterosclerosi fu formulata, per la prima volta, nel 1969 da Mc Cully il quale aveva osservato gravi lesioni vascolari in una serie di pazienti affetti da omocistinuria [1]. Tale ipotesi è stata poi confermata da numerose ricerche epidemiologiche, le quali hanno provato che l'aumento dell'omocisteina rappresenta un marcatore di rischio indipendente di aterosclerosi coronarica, cerebrovascolare e delle arterie periferiche, nonché di trombosi venosa [2-12].

D'altro canto è noto come l'omocisteina possa condurre a disfunzione endoteliale, con conseguente ridotta bioattività di NO, attraverso diversi meccanismi tra cui la produzione di radicali superossido [13]. L'omocisteina causa danno endoteliale dei vasi, iperplasia miointimale, ipertrofia, deposito di glicosaminoglicani solfati, fibrosi e calcificazioni delle placche; inoltre non va dimenticata la capacità di in-

durre proliferazione delle cellule muscolari lisce, di indurre l'espressione del collagene [14-17]. Sembrerebbe quindi che l'omocisteina abbia un ruolo fondamentale nell'indurre l'ipertrofia e la fibrosi a livello cardiovascolare; processi, quest'ultimi, che sono implicati nella genesi e progressione dell'insufficienza cardiaca (IC).

A tutt'oggi sono ancora pochi i dati riguardanti i livelli di omocisteinemia in pazienti affetti da IC. Cook e coll. [18], così come Ventura e coll. [19] hanno evidenziato che i pazienti affetti da tale patologia avevano elevati valori di omocisteinemia. I dati recenti del Framingham Study, che hanno analizzato 2491 adulti, evidenziano come l'incidenza di insufficienza cardiaca sia aumentata in coloro che avevano livelli plasmatici di omocisteinemia > 12 $\mu\text{mol/L}$ [20]. Inoltre nel Hordaland homocysteine study [2] 587 pazienti con accertata coronaropatia e ridotta FE presentavano un'aumentata mortalità se i livelli plasmatici di omocisteina risultavano > 15 $\mu\text{mol/L}$.

Nonostante ciò e nonostante sia noto che l'omocisteina rappresenta un marcatore di rischio cardiovascolare per coronaropatia, ad oggi non è ancora chiaro se essa possa avere una correlazione con i parametri funzionali e clinici dell'IC e se addirittura possa influenzare la prognosi.

Razionale e scopo dello studio

Da dati recenti della letteratura emerge che i livelli plasmatici di omocisteina sono elevati in pazienti con insufficienza cardiaca e vi è l'ipotesi che essa possa rappresentare un potenziale nuovo fattore di rischio. Tuttavia non è chiaro se esista una correlazione dei livelli plasmatici di omocisteina e i parametri normalmente utilizzati nella valutazione dell'insufficienza cardiaca quali la frazione di eiezione, i diametri ventricolari (telediastolico e telesistolico), la classe NYHA, i valori di pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. Scopo dello studio è quindi quello di valutare una eventuale correlazione tra l'omocisteina e il quadro clinico funzionale.

Materiali e metodi

Il gruppo di studio includeva 123 pazienti con insufficienza cardiaca cronica dovuta a cardiomiopatia dilatativa idiopatica o su base ischemica, in condizioni cliniche stabili, senza modificazioni della terapia farmacologica nella settimana precedente l'inizio dello studio.

I criteri d'inclusione erano la presenza di uno scempenso sintomatico (dalla II alla IV classe NYHA) per un periodo >6 mesi ed una frazione d'eiezione $\leq 40\%$ e/o un diametro telediastolico ≥ 60 mm all'eco-doppler cardiaco. Tutti i pazienti erano stati sottoposti ad esame coronarografico entro un anno dall'entrata nello studio in modo da definire la causa della patologia cardiaca.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con angina instabile, infarto acuto del miocardio, intervento di rivascularizzazione nei 3 mesi precedenti, pazienti con patologie primitive delle valvole cardiache e malattie cardiache congenite o altre cause di insufficienza cardiaca eccetto la cardiomiopatia dilatativa idiopatica ed ischemica. Sono stati esclusi anche i pazienti che potevano presentare fattori noti condizionanti i livelli di omocisteina: insufficienza renale cronica (creatininemia >3 mg %); forme carenziali di vitamina B12, B6, acido folico; psoriasi severa; tumori maligni; assunzione di farmaci (metotrexate, carbamazepina, contraccettivi orali con estrogeni); iperomocisteinemia da cause genetiche (anomalie della transsulfurazione ed anomalie della metilazione).

I risultati ottenuti nei pazienti con insufficienza cardiaca sono stati confrontati con un gruppo di controllo composto da 85 soggetti sani, omogeneo per età (65 ± 9 anni) e sesso (41 maschi e 44 femmine). Tali soggetti non presentavano cardiopatie organiche in atto o pregresse né condizioni secondarie causanti un aumento dei livelli di omocisteina.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione clinica comprendente la raccolta dell'anamnesi (età, sesso, classe NYHA, terapia farmacologica in corso), esame obiettivo (pressione arteriosa,

frequenza cardiaca) ed elettrocardiogramma a 12 derivazioni.

I 123 pazienti sono stati valutati con eco-doppler cardiaco con la rilevazione dei principali parametri ecocardiografici (diametro telediastolico e telesistolico ventricolare sinistro, frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, entità del rigurgito mitralico) e ad ogni paziente è stato quindi eseguito un prelievo di sangue venoso periferico con determinazione dei principali parametri laboratoristici (VES, glicemia, azotemia, uricemia, creatininemia, transaminasi epatiche, sodiemia, potassiemia, fibrinogenemia, colesterolemia e trigliceridemia) e dei livelli di omocisteinemia.

La determinazione di quest'ultimi veniva eseguita su campioni venosi ottenuti da prelievi a livello della vena periferica con il paziente in posizione supina. Il campione raccolto era mantenuto a -80°C . La valutazione dell'omocisteinemia era effettuata attraverso cromatografia liquida ad elevata pressione (HPLC).

Analisi statistica

Tutti i dati sono espressi come media \pm deviazione standard. Le differenze tra i diversi gruppi di pazienti sono state valutate mediante test T per dati non appaiati. I rapporti tra omocisteinemia e gli altri parametri clinici ed emodinamici sono stati valutati mediante analisi di regressione lineare e mediante analisi di regressione multipla.

Risultati

Il gruppo di studio era composto da 123 pazienti, 59 uomini e 64 donne, d'età media 67 ± 10 anni (con un range tra 45 e 89 anni) affetti da insufficienza cardiaca cronica su base idiopatica in 47 casi ed ischemica in 76. In quest'ultimo gruppo l'80% (61 pazienti) aveva avuto un pregresso infarto miocardico. La maggior parte dei pazienti era in II - III classe NYHA e presentavano una significativa disfunzione ventricolare sinistra sistolica, con una frazione d'eiezione media di $31 \pm 11\%$ ed un diametro telediastolico di 65 ± 7 mm.

Tra i pazienti con insufficienza cardiaca, il 41% presentava un'anamnesi d'ipertensione arteriosa, il 43% di fumo da sigaretta e il 14% era affetto da diabete mellito. I valori medi di creatininemia erano di 1.00 ± 0.35 mg/dl, di fibrinogenemia di 425 ± 150 mg/dl, di colesterolemia di 200 ± 52 mg/dl e di trigliceridemia di 149 ± 125 mg/dl (tabella 1).

La concentrazione plasmatica di omocisteinemia è risultata significativamente più elevata nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca rispetto al gruppo di controllo (21.72 ± 10.28 mcg/L vs 12.9 ± 6.86 mcg/L, $p < 0.001$) indipendentemente dalla eziologia (tabella 2, figura 1).

Tra i pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica e su base ischemica non è stata osservata nessuna differenza significativa nei parametri considerati, compresa l'omocisteina stessa tranne che l'età ed i livelli di fibrinogenemia che risultavano più elevati nei pazienti ischemici (tabella 3).

Nell'intero gruppo dei pazienti con insufficienza cardiaca sono state osservate correlazioni positive

Tabella 1. - Caratteristiche di pazienti con insufficienza cardiaca

Parametri	
Numero pazienti	123
Età, anni	67±10
Causa, IDC/CAD	47/76
Sesso, Maschi/Femmine	59/64
Classe NYHA (I, II, III, IV)	12/32/60/19
Iperensione arteriosa anamnestica, (%)	41
Diabete mellito, (%)	14
Fumo, (%)	43
FEVS, %	31±11
Creatininemia, mg%	1.00±0.35
Colesterolemia, mg%	200±52
Trigliceridemia, mg%	149±125
Fibrinogenemia, mg%	425±150

M = uomo; F = donna; IDC = cardiomiopatia dilatativa idiopatica; CAD = cardiopatia ischemica; NYHA = New York Heart Association; FEVS = frazione d'iezione ventricolare sinistra.

zioni significative tra omocisteinemia e creatininemia ($p<0.05$), fibrinogenemia ($p<0.05$) e classe funzionale NYHA ($p<0.001$). Nelle cardiopatie ischemiche l'omocisteinemia è risultata significativamente correlata con la creatininemia e la classe funzionale NYHA ($p<0.001$ in entrambi i casi) ed anche con i livelli di trigliceridemia ($p<0.05$).

All'analisi di regressione multipla infine l'omocisteinemia è risultata correlata in modo indipendente solo con l'età e la classe NYHA (tabella 5).

Discussione

I possibili meccanismi alla base dell'associazione tra omocisteina e IC non sono ancora completamente noti. Tuttavia, dai dati recenti della letteratura è emerso come l'iperomocisteinemia possa essere un marcatore di rischio indipendente per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Vasan e coll. hanno riscontrato che elevati livelli di omocisteina sono associati ad un hazard ratio di 1.93 nelle donne e 1.84 negli uomini che non presentano storia di infarto miocardico [21]. Anche nello studio Framingham i livelli di omocisteina sono risultati correlati in modo

Tabella 2. - Livelli di omocisteina plasmatica

	INSUFFICIENZA CARDIACA (N=123)	CONTROLLI (N=85)	P
Omocisteinemia, mcg/L	21.72 ± 10.28	12.9 ± 6.86	< 0.0001
Cardiopatia ischemica	20.89 ± 9.6	12.9 ± 6.86	< 0.0001
Cardiomiopatia dilatativa idiopatica	23.0 ± 11.2	12.9 ± 6.86	< 0.0001

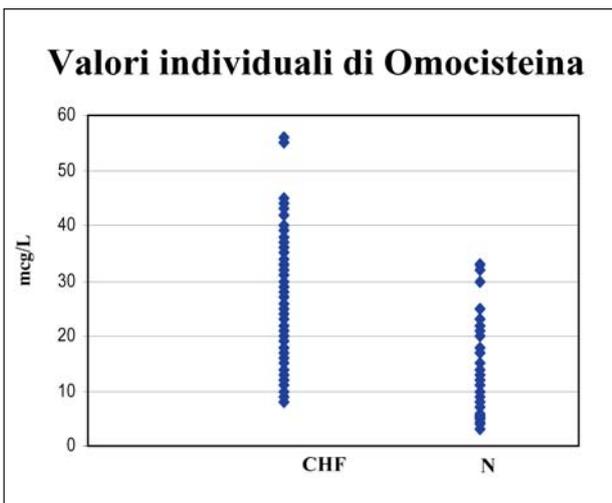


Figura 1

significative tra i livelli plasmatici di omocisteinemia e l'età ($r=0.255$; $p<0.01$), la creatininemia ($r=0.33$; $p<0.001$), la colesterolemia ($r=0.17$; $p<0.05$) e la classe funzionale NYHA (0.353; $p<0.001$) (tabella 4; figure 2-3). Non è emersa alcuna correlazione con gli altri parametri emodinamici e di funzionalità ventricolare sinistra considerati (tabella 4). Simili correlazioni sono state osservate anche nei pazienti con insufficienza cardiaca su base ischemica ed idiopatica, considerati separatamente. Nelle forme idiopatiche si sono osservate correla-

diretto con la massa ventricolare sinistra e lo spessore parietale nelle donne ma non negli uomini [20].

In uno studio sperimentale su ratti ipertesi trattati con dieta ricca di omocisteina si induceva lo sviluppo di IC [22]. Dopo 10 settimane di trattamento si è osservato un incremento del collagene totale, perivascolare e interstiziale a livello miocardico correlato in modo lineare all'aumento dell'omocisteina indicandone un effetto sul rimodellamento cardiaco. Altri due studi hanno chiaramente dimostrato un effetto avverso dell'omocisteina sulla struttura e funzione cardiaca. Walker e coll. hanno rilevato una ridotta funzione sisto-diastolica in ratti dopo 2 settimane di somministrazione di omocisteina [23] e un altro studio ha dimostrato in ratti normotesi una correlazione tra l'aumento dei livelli plasmatici di omocisteina e BNP, noto marker di IC [24]. Inoltre studi sperimentali hanno osservato un effetto inotropo negativo NO mediato dell'omocisteina [25] e un aumento delle mast cellule normalmente coinvolte nel processo di rimodellamento cardiaco [24]. Esistono anche dati che suggeriscono che l'omocisteina possa contribuire al rimodellamento avverso cardiaco caratterizzato da una fibrosi interstiziale e perivascolare con risultato finale di un aumento della stiffness miocardica.

Inoltre la disfunzione endoteliale da omocisteina induce un aumento di espressione di cellule infiammatorie, secrezione di chemochine, un'alterata funzione dei cardiomiociti e dei fibroblasti [25] ed infine sembrerebbe attivare le metalloproteinasi che

Tabella 3. - Caratteristiche cliniche e strumentali e livelli di omocisteinemia nei pazienti con insufficienza cardiaca suddivisi in base all'eziologia

	CAD (n = 76)	IDC (n = 47)	P
Età, anni	69.0 ± 9.12	63.59 ± 11.89	< 0.005
Classe NYHA	2.69 ± 0.84	2.70 ± 0.77	ns
EFVS, %	30.42 ± 10.8	31.5 ± 10.9	ns
PAS, mmHg	118.8 ± 17.4	119.2 ± 15.8	ns
PAD, mmHg	72.3 ± 11.2	72.8 ± 9.5	ns
FC, batt/min	68.2 ± 9.4	68.7 ± 10.8	ns
DTD, mm	64.3 ± 7.02	65.8 ± 7.01	ns
Omocisteinemia, mcg/litro	20.89 ± 9.6	23.0 ± 11.2	ns
Fibrinogenemia, mg%	462.4 ± 164.9	363.6 ± 94.1	< 0.001
Colesterolemia, mg%	203.4 ± 52.0	194.1 ± 52.7	ns
Trigliceridemia, mg%	143.3 ± 94.27	157.7 ± 163.8	ns
Creatininemia, mg%	1.36 ± 0.75	1.24 ± 0.63	ns

n = numero pazienti; IDC = cardiopatia dilatativa idiopatica; CAD = cardiopatia ischemica; NYHA = New York Heart Association; FEVS = frazione d'eiezione ventricolare sinistra; PAS = pressione arteriosa sistolica; PAD = pressione arteriosa diastolica; FC = frequenza cardiaca; DTD = diametro telediastolico ventricolare sinistro.

Tabella 4. - Correlazioni tra omocisteinemia e parametri clinici e strumentali

	VALORE DI R	SIGNIFICATIVITÀ
Età	0.255	P < 0.01
Frequenza cardiaca	-0.07	ns
Pressione arteriosa sistolica	0.13	ns
Pressione arteriosa diastolica	0.00	ns
Diametro telediastolico Vsinx	0.04	ns
Diametro telesistolico Vsinx	-0.35	ns
Frazione d'eiezione	0.13	ns
Creatininemia	0.33	P < 0.001
Fibrinogenemia	0.12	ns
Colesterolemia	0.17	P < 0.005
Trigliceridemia	0.11	ns
Classe NYHA	0.353	P < 0.001

NYHA = New York Heart Association; VS = ventricolare sinistra.

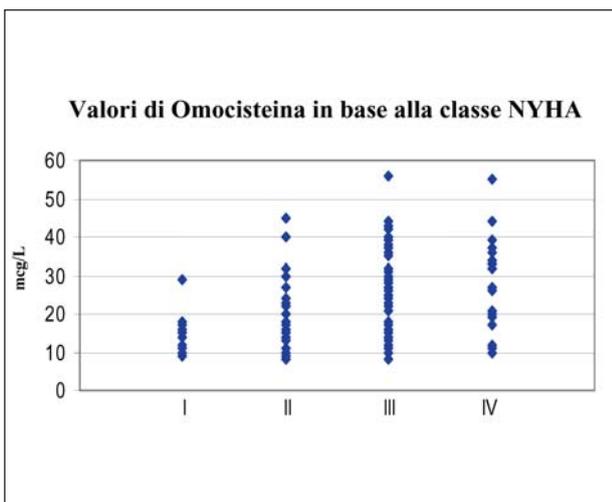


Figura 2

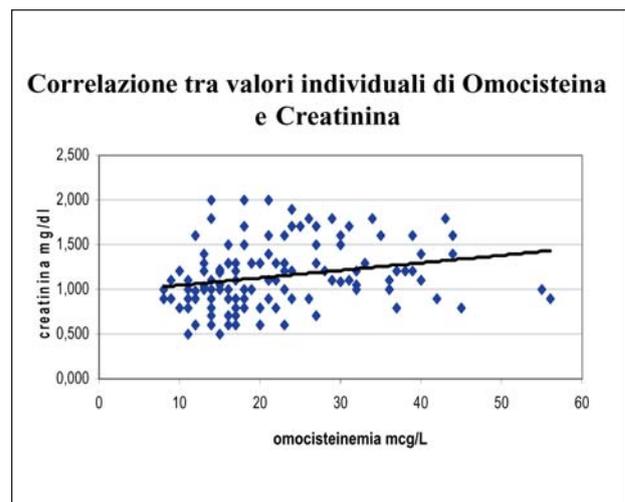


Figura 3

Tabella 5. - Analisi di regressione multipla tra omocisteinemia e parametri clinici e strumentali nei pazienti con insufficienza cardiaca ($p < 0.0001$)

	β	P
Età	.24	< 0.01
Sesso	.01	ns
Pressione arteriosa sistolica	.17	ns
Pressione arteriosa diastolica	-.1	ns
Frequenza cardiaca	-.04	ns
Diametro telediastolico Vsinx	.15	ns
Frazione d'ieiezione	.17	ns
Creatininemia	.17	ns
Fibrinogenemia	.009	ns
Colesterolemia	.152	ns
Trigliceridemia	.065	ns
Classe NYHA	.310	< 0.0001

FEVS = frazione d'ieiezione ventricolare sinistra; PAS = pressione arteriosa sistolica; PAD = pressione arteriosa diastolica; FC = frequenza cardiaca; DTD = diametro telediastolico ventricolare sinistro; NYHA = New York Heart Association.

hanno un ruolo chiave nel rimodellamento ventricolare [26-32].

Quindi oltre agli effetti vascolari endoteliali l'omocisteina ha dimostrato di avere effetti avversi sul miocardio agendo più sulla matrice extracellulare che sui cardiomiociti [22, 33].

L'iperomocisteinemia potrebbe però causare l'insufficienza cardiaca mediante ischemia miocardica tramite l'induzione di aterosclerosi coronarica [34] e l'alterazione dell'endotelio coronarico [35]. Non va dimenticato infine che in pazienti con iperomocisteinemia e insufficienza cardiaca vi può essere un malassorbimento di acido folico e vit B che potrebbe condurre a un ridotto livello sierico di tali nutrienti e quindi causare un ulteriore aumento dei livelli plasmatici di omocisteina [36].

Sono necessari, tuttavia, ulteriori studi per valutare il reale ruolo dell'omocisteina nell'insufficienza cardiaca.

Il nostro studio ha rilevato una correlazione tra la classe NYHA e i livelli plasmatici di omocisteina evidenziandone una relazione con lo stato funzionale del paziente affetto da insufficienza cardiaca (IC).

La severità dell'insufficienza cardiaca, valutata come classe NYHA, è risultata come il fattore predittivo più importante dei valori di omocisteinemia, con un progressivo e significativo incremento dell'omocisteinemia all'aumentare della classe NYHA. Questa correlazione è risultata significativa sia all'analisi univariata sia, soprattutto, all'analisi di regressione multipla. Oltre alla classe NYHA, solo l'età ha mantenuto un valore indipendente all'analisi di regressione multipla. Una debole correlazione tra omocisteinemia ed età è stata del resto osservata anche in altri studi [5-7]. Gli altri parametri risultati significativamente correlati con l'omocisteinemia alle analisi univariate (creatinemia, colesterolemia, fibrinogenemia) non sono risultati, viceversa, più significativi all'analisi di regressione multipla, dopo l'inclusione della classe NYHA e dell'età. Le mancate correlazioni con la frazione d'ieiezione ed i diametri ventricolari sinistri sono verosimilmente ascrivibili all'aver incluso

nello studio solo i pazienti che presentavano un grado almeno medio di compromissione della funzione ventricolare sinistra con, quindi, una variabilità relativamente bassa di queste misurazioni, anche se altri dati della letteratura sono simili ai nostri, come nello studio Framingham in cui non vi è stato riscontro di evidenti correlazioni con la frazione di accorciamento noto come indice ecocardiografico di funzione ventricolare sinistra [20].

Inoltre si dovrebbe considerare che una severa omocisteinemia è una rara sindrome autosomica recessiva ma un modesto aumento dei livelli plasmatici di omocisteina, come riscontrato nella nostra popolazione di controllo, è un fenomeno abbastanza comune e riscontrato nel 5/7% della popolazione [37].

In conclusione il principale risultato del nostro studio è stato il riscontro dell'associazione tra i livelli di omocisteina e lo stato funzionale dei pazienti valutato come classe NYHA, dimostrando quindi la correlazione esistente tra l'omocisteina e l'insufficienza cardiaca.

Tuttavia sono necessari ulteriori studi per distinguere se alla base di tale associazione vi sia un meccanismo causale o se rappresenti semplicemente l'epifenomeno o se tali livelli di omocisteina possano influenzare la prognosi di pazienti affetti da insufficienza cardiaca.

Riassunto

Elevati livelli di omocisteina sono risultati essere associati a un rischio di malattie trombotiche e aterosclerotiche vascolari e recentemente è emerso come l'iperomocisteinemia sia associata anche alla presenza di insufficienza cardiaca.

Nell'insufficienza cardiaca è coinvolta la disfunzione endoteliale e l'omocisteina potrebbe in tale visione giocare un ruolo fondamentale dato che può causare disfunzione endoteliale con diminuita disponibilità di NO. Attualmente in letteratura non è stato ancora valutato il livello dell'omocisteina nell'insufficienza cardiaca.

Scopo del nostro studio è stato quello di misurare l'omocisteinemia in pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa (CMD) e correlare tale dato al quadro clinico funzionale dei pazienti arruolati nello studio.

Materiali e metodi: Sono stati arruolati 123 pazienti con cardiomiopatia dilatativa (59 maschi, 64 femmine, età media 67 ± 10) di cui 47 idiopatiche e 76 postischemiche e 85 soggetti sani come controllo (gruppo omogeneo per sesso ed età). Sono stati esclusi pazienti con insufficienza renale cronica o altri fattori condizionanti l'omocisteinemia. È stato prelevato un campione di sangue intero in pazienti in fase clinicamente stabile e l'omocisteinemia è stata valutata con metodo immunoenzimatico.

Risultati: La concentrazione plasmatica di omocisteina è risultata più alta nei pazienti con CMD rispetto al gruppo controllo (21.72 ± 10.28 vs 12.9 ± 6.86 , $p < 0,001$) e sia nelle forme postischemiche (20.89 ± 9.6 vs 12.9 ± 6.86 , $p < 0,001$) che nelle forme idiopatiche (23.0 ± 11.2 vs 12.9 ± 6.86 , $p < 0,001$). Una significativa correlazione è stata osservata tra l'omocisteina e la classe funzionale NYHA ($p < 0,001$), l'età ($p < 0,001$), la creatinina ($p < 0,001$), la colesterolemia ($p < 0,05$) mentre non sono state riscontrate correlazioni con il quadro emodinamico (FC e PA) e funzionale (frazione di eiezione) e con gli parametri metabolici valutati (trigliceridi). Nelle CMD postischemiche oltre alla correlazione con la classe NYHA, la creatinina e il fibrinogeno è apparsa una correlazione con i trigliceridi. All'analisi multivariata l'unico elemento rimasto significativamente correlato all'omocisteina è stata la classe NYHA.

Conclusioni: Il nostro studio ha rilevato una correlazione diretta tra i livelli plasmatici di omocisteina e la classe NYHA, sottolineando quindi la stretta relazione tra l'omocisteina e l'insufficienza cardiaca.

Bibliografia

1. Mc Cully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implication for the pathogenesis of atherosclerosis. *American J Pathology* 1969; 56: 111-128.
2. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland homocysteine study. *Journal of American Medical Association* 1995; 274: 1526-1533.
3. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease. Probable benefits of increasing folic and intakes. *Journal of American Medical Association* 1995; 274: 1049-1057.
4. Brattstrom L, Hardebo JE, Hultberg BJ. Moderate homocysteinemia - a possible risk factor for arteriosclerotic cerebrovascular disease. *Stroke* 1984; 15: 1012-1016.
5. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid artery stenosis. *New England Journal of Medicine* 1995; 332: 286-291.
6. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for vascular disease. *New England Journal of Medicine* 1991; 324: 1149-1155.
7. Stampfer M, et al. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in U.S. physicians. *Journal of American Medical Association* 1992; 268: 877-881.
8. Berganwer CS, Yerey JY, Stansby G. Homocysteine and vascular disease. *British Journal of Surgery* 1995; 82: 726-732.
9. Genest JJ Jr, McNamara JR, Upson B, Salem DN, Ordovas JM, Schaefer EJ, Malinow. Prevalence of familial hyperhomocyst(e)inemia in men with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1991 Sep-Oct; 11 (5): 1129-36.
10. The European Concerted Action Project. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997; 277: 1775-1781.
11. Ubbink JB. The prevalence of homocysteinemia and hypercholesterolemia in angiographically defined coronary artery disease. *Klinische Wochenschrift* 1991; 69: 527-534.
12. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 1997; 337: 230-236
13. Stanger O, Weger M. Interactions of homocysteine, nitric oxide, folate and radicals in the progressively damaged endothelium. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1444-54.
14. Tyagi SC. Homocysteine reduction-oxidation (Redox)-Receptor and regulation of extracellular matrix component in human vascular smooth muscle cells. *FASEB J* 1997; 11: 3, A288.
15. Tyagi SC. Homocysteine Redox-Receptor and regulation of extracellular matrix component in vascular cells. *Am J Physiol* 1998; 274: C396-C405.
16. Tyagi SC. Homocysteine and heart disease: pathophysiology of extracellular matrix. *Clin and Exper Hypertension* 1999; 21: 181-198.
17. Caulfield JB, Wolkowicz PE. Myocardial connective tissue alterations. *Toxicology Pathology* 1990; 18: 488-496.
18. Cooke GE, Eaton GM, Whitby G, Kennedy RA, Binkley PF, Moeschberger ML, Leier CV. Plasma atherogenic markers in congestive heart failure and posttransplant (heart) patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 509-16.
19. Ventura P, Panini R, Verlatto C, Scarpetta G, Salvio G. Hyperhomocysteinemia and related factors in 600 hospitalized elderly subjects. *Metabolism* 2001; 50: 1466-71.
20. Sundstrom J, Sullivan L, Selhub J, et al. Relations of plasma homocysteine to left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 523-30.
21. Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. *JAMA* 2003; 289: 1251-1257.
22. Joseph J, Washington A, Joseph L, et al. Hyperhomocysteinemia leads to adverse cardiac remodeling in hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H2567-74.
23. Walker E, Black J, Parris C, et al. Effect of experimental hyperhomocysteinemia on cardiac structure and function in the rat. *Ann Clin Lab Sci* 2004; 34: 175-80.
24. Joseph J, Joseph L, Shekhawat NS, et al. Hyperhomocysteinemia leads to pathological ventricular hypertrophy in normotensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H679-86.
25. Kennedy RH, Owings R, Shekhawat N, Joseph J. Acute negative inotropic effects of homocysteine are mediated via the endothelium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H812-7.
26. Spinale FG, Coker ML, Bond BR, Zellner JL. Myocardial matrix degradation and metalloproteinase activation in the failing heart: a potential therapeutic target. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 225-38.
27. Sakata Y, Yamamoto K, Mano T, et al. Activation of matrix metalloproteinases precedes left ventricular remodeling in hypertensive heart failure rats: its inhibition as a

- primary effect of Angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation* 2004; 109: 2143-9.
28. Lee RT. Matrix metalloproteinase inhibition and the prevention of heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 2001; 11: 202-5.
 29. Li YY, Feldman AM. Matrix metalloproteinases in the progression of heart failure: potential therapeutic implications. *Drugs* 2001; 61: 1239-52.
 30. Polyakova V, Hein S, Kostin S, Ziegelhoeffer T, Schaper J. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in pressure-overloaded human myocardium during heart failure progression. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1609-18.
 31. Nishikawa N, Yamamoto K, Sakata Y, *et al.* Differential activation of matrix metalloproteinases in heart failure with and without ventricular dilatation. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 766-74.
 32. Yamazaki T, Lee JD, Shimizu H, Uzui H, Ueda T. Circulating matrix metalloproteinase-2 is elevated in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 41-5
 33. Miller A, Mujumdar V, Palmer L, *et al.* Reversal of endocardial endothelial dysfunction by folic acid in homocysteinemic hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2002; 5 (2 Pt 1): 157-63.
 34. Brattstrom L, Israelsson B, Norrving B, *et al.* Impaired homocysteine metabolism in early-onset cerebral and peripheral occlusive arterial disease. Effects of pyridoxine and folic acid treatment. *Atherosclerosis* 1990; 81: 51-60. 49.
 35. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049 -57.
 36. Rodriguez JJV, Santolaria F, Martienz-Riera A, *et al.* Clinical significance of homocysteine in elderly hospitalized patients. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006; 55: 620-27.
 37. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, *et al.* Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131: 363-375.