Acido folico e vitamine B6 e B12 non riducono il rischio cardiovascolare

Data 31 maggio 2006
Categoria cardiovascolare

La somministrazione di acido folico, vitamina B12 o vitamina B6 con l'obiettivo di ridurre i livelli plasmatici di omocisteina non diminuisce il rischio cardiovascolare.

L'Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2
Lo studio HOPE 2 aveva l'obiettivo di verificare se la supplementazione con acido folico, vitamina B6 e vitamina B12 fosse in grado di ridurre le probabilità di un evento cardiovascolare maggiore in pazienti ad alto rischio di queste patologie. I circa 5500 soggetti reclutati dovevano rispondere a requisiti di età (non inferiore ai 55 anni) ed essere affetti da vasculopatia o diabete mellito insieme ad un altro fattore di rischio aterosclerotico. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere giornalmente, per 5 anni, il trattamento attivo, costituito da 2,5 mg di acido folico + 50 mg di vitamina B6 + 1 mg di vitamina B12, oppure un placebo. L'end-point primario era rappresentato dall'incidenza cumulata di morte per cause cardiovascolari o infarto del miocardio o ictus non fatali. Al termine dei 5 anni i livelli medi plasmatici di omocisteina sono diminuiti di 2,4 μmol/l nei soggetti assegnati al trattamento attivo (-20%), mentre sono aumentati di 0,8 μmol/l nel gruppo di controllo. L'end-point primario si è verificato, nel corso del follow-up, in 547 soggetti nel gruppo placebo, ed in 519 nel gruppo di trattamento (-5%). Negli individui che ricevevano acido folico e vitamine si è ridotta (del 25%) l'incidenza dell'ictus cerebrale; per quanto riguarda la morte per cause cardiovascolari e infarto del miocardio, invece, il rischio non è diminuito in modo significativo (rispettivamente -2% e -4%). Inoltre, nel gruppo di trattamento con acido folico e vitamine il numero di ricoveri per angina instabile è risultato superiore del 24% rispetto al gruppo di controllo.
Il Norvegian Vitamin (NORVIT) trial
Lo studio NORVIT è stato condotto su poco più di 3700 soggetti di età compresa tra i 30 e gli 85 anni, colpiti da infarto del miocardio nei sette giorni precedenti il reclutamento. Lo scopo del trial era infatti quello di valutare l'efficacia di un trattamento di riduzione dei livelli di omocisteina, mediante supplementazione con acido folico e vitamine B12 e B6, nella riduzione di recidive nel periodo immediatamente seguente a un infarto del miocardio. I pazienti sono stati randomizzati ad assumere giornalmente uno dei tre trattamenti: 0,8 mg di acido folico + 0,4 mg di vitamina B12 + 40 mg di vitamina B6; 0,8 mg di acido folico + 0,4 mg di vitamina B12; 40 mg di vitamina B6; oppure un placebo. L'end-point primario era rappresentato dalla recidiva di infarto del miocardio, o dai nuovi casi di ictus e morte improvvisa coronaria; il follow-up è stato di circa 40 mesi. I risultati hanno evidenziato una riduzione dei livelli di omocisteina del 27% nei due gruppi che assumevano l'associazione di acido folico e vitamina B12; questo calo, tuttavia, non si è tradotto in un effetto positivo sul rischio cardiovascolare. Rispetto al gruppo placebo, infatti, la combinazione acido folico + vitamina B12 ha indotto addirittura un aumento, seppure non significativo, del rischio di eventi cardiovascolari pari all'8%, mentre il gruppo acido folico + vitamina B12 + vitamina B6 ha fatto registrare un aumento di questi eventi del 22%, al limite della significatività statistica. Per quanto riguarda la supplementazione con la sola vitamina B6, non si è osservata alcuna riduzione nei livelli plasmatici di omocisteina e l'end-point primario, rispetto al placebo, non è risultato influenzato in manierasignificativa.
L'editoriale del NEJM
Sullo stesso numero del New England Journal of Medicine è apparso un editoriale di commento all'HOPE 2 e al NORVIT, a cura di Joseph Loscalzo del Brigham and Women's Hospital. Prima di commentare i risultati dei due recenti studi, Loscalzo ha ricordato quelli ottenuti dal Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) trial, pubblicato su JAMA nel 2004. Nell'ambito del VISP due gruppi di pazienti (3680 in totale) colpiti da ictus erano stati trattati con differenti dosi giornaliere di acido folico, vitamina B12 e vitamina B6. Dopo un follow-up di 2 anni era stata riscontrata una diminuzione dose-dipendente nella concentrazione dell'omocisteina, tuttavia l'incidenza degli eventi vascolari non era stata modificata in modo significativo dal trattamento istituito. Alla luce dei risultati di questi tre studi, Loscalzo ritiene che sia ormai evidente l'inefficacia dell'utilizzo dell'acido folico, della vitamina B12 e della vitamina B6, nel ridurre il rischio di recidive, in pazienti con patologia vascolare pregressa, attraverso il controllo dell'omocisteina plasmatica.
Il commento di NFI (Nutrition Fundation Of Italy)
I motivi del fallimento dell'impiego di acido folico e vitamine B6 e B12 in prevenzione cardiovascolare, di cui è difficile ormai non prendere atto (anche se non sono ancora stati resi noti i risultati di un megatrial sull'argomento, lo studio SEARCH, condotto su oltre 12.000 soggetti trattati con acido folico e vitamina B12 o placebo) possono essere diversi. Loscalzo ipotizza che gli effetti favorevoli del trattamento con acido folico e vitamina B12 sui livelli plasmatici dell'omocisteina possano essere neutralizzati da azioni sfavorevoli di questi composti, che potrebbero facilitare la crescita delle cellule muscolari lisce (promuovendo così, di fatto, la progressione della malattia aterosclerotica) o alterando, in modo sfavorevole, l'equilibrio dei processi metabolici di metilazione nell'organismo. Sul piano teorico è in realtà anche possibile che l'aumento dell'omocisteinemia non sia la causa, ma solo un epifenomeno, dell'aumento del rischio cardiovascolare: ed è evidente che, in questo caso, il suo trattamento sarebbe del tutto inutile. Formalmente, non va trascurato che nessuno degli studi a tutt'oggi pubblicati è stato condotto in soggetti sani (e non abbiamo quindi informazioni precise sul ruolo del controllo dell'omocisteinemia, mediante vitamine o acido folico, in soggetti senza evidenza di malattie coronariche). E' anche opportuno ricordare che la supplementazione con acido folico, se attuata a partire dalle primissime fasi della gravidanza, riduce in modo ampio e significativo il rischio di due gravissime patologie fetali: la spina bifida e l'anencefalia. Tale supplementazione, pertanto, andrebbe estesa a tutte le donne che abbiano intenzione di iniziare una gravidanza. Al di fuori di questa indicazione, tuttavia, la somministrazione di acido folico, vitamina B12 o vitamina B6 con l'obiettivo di ridurre i livelli plasmatici di omocisteina e, quindi del rischio

cardiovascolare, non trova supporto nei risultati degli studi di intervento. Tale approccio, pertanto, non è “evidence based”, e non va incorporato nelle strategie di prevenzione cardiovascolare da attivare nella popolazione.

Renato Tulino MMG in Monte Argentario (GR)

vedi anche sull'argomento: http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2383

Bibliografia

1) N Engl J Med. 2006 Apr 13;35 (15):1578-88
2) N Engl J Med. 2006 Apr 13;35 (15):1567-77
3) N Engl J Med. 2006 Apr 13;35 (15):1629-32
4) JAMA. 2004 Feb 4;291(5):565-75