Cremazione della supplementazione con acido folico per ridurre il rischio cv

Data 24 dicembre 2008
Categoria cardiovascolare

La combinazione di acido folico, vitamina B6 e B12 non riduce il rischio di eventi cardiovascolari in donne con pregressa malattia cardiovascolare o ad alto rischio di malattia, nonostante una riduzione statisticamente significativa dei livelli di omocisteina.

Premesse

Precedenti RCT non hanno mostrato un effetto positivo circa il ruolo della supplementazione con acido folico in soggetti con pre-esistente malattia cardiovascolare. Poiché in base a studi osservazionali le donne sembrano beneficiare maggiormente dalla supplementazione con acido folico ed in considerazione del fatto che le donne erano poco rappresentarte negli studi randomizzati fino ad ora effettuati, è stato realizzato lo studio **WAFACS** i cui risultati erano stati presentati nel 2006 all American Hearth Association meeting e che ora sono stati pubblicati su Jama (1).

Pazienti e Metodi

Nell'ambito del più ampio **Women's Antioxidant Cardiovascular Study** (WACS, uno studio finalizzato a valutare l'effetto sulla salute di vitamina C, vitamina E, beta-carotene, e vitamine del complesso B: acido folico, vitamine B6 e B12 sugli eventi cardiovascolari in donne ad elevato rischio con storia di malattia aterosclerotica) un gruppo di 5442 donne americane, lavoratrici del comparto sanitario, di età uguale o maggiore di 42 anni, con storia di malattia cardiovascolare o con 3 o più fattori di rischio cardiovascolari, sono state randomizzate a ricevere quotidianamente una pillola contenente 2,5 mg di acido folico, 50 mg di vitamina B6 e 1 mg di vitamina B12 o placebo per 7,3 anni, dall' Aprile 1998 al Luglio 2005.

L'end point principale era un indice combinato che comprendeva infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione e mortalità cardiovascolare.

Risultati

Sono stati osservati in totale 796 eventi (406 nel gruppo attivo e 390 in quello placebo). Le pazienti del gruppo attivo non hanno mostrato differenze rispetto al gruppo controllo per quanto attiene all'end point primario (226,9/10 000 persone-anni vs 219,2/10 000 persone-anni; RR, 1,03; 95% CI, 0,90-1,19; P = 0,65), e neppure per quelli secondari quali infarto miocardico (34,5/10 000 persone-anni vs 39,5/10 000 persone-anni; RR, 0,87; 95% CI, 0,63-1.22; P = .42), ictus (41,9/10 000 persone-anni vs 36,8/10 000 persone-anni; RR, 1,14; 95% CI, 0,82-1,57; P = 0,44) e mortalità cardiovascolare (50,3/10 000 persone-anni vs 49,6/10 000 persone-anni; RR, 1,01; 95% CI, 0,76-1,35; P = 0,93).

In un sottogruppo di pazienti è stato valutato l'effetto della supplemetazione sui livelli plasmatici di omocisteina le cui medie geometriche sono state ridotte del 18.5% (95% CI, 12.5%-24.1%; P < .001) nel gruppo attivo (n = 150) rispetto a quello placebo (n = 150), con una differenza di 2.27 µmol/L (95% CI, 1.54-2.96 µmol/L).

Conclusioni

Gli Autori concludono che dopo 7,3 anni di trattamento con una combinazione a base di acido folico, vitamina B6 e B12 non si riduce il rischio di eventi cardiovascolari in donne con pregressa malattia cardiovascolare o ad alto rischio di malattia , nonostante una riduzione statisticamente significativa dei livelli di omocisteina.

Fonte

1) Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. JAMA 2008; 299:2027-2036.

Commento di Luca Puccetti

I soggetti con iperomocisteinemia presentano un rischio più elevato di eventi cardiovascolari e i soggetti con mutazioni del gene del metilenetetraidrofolato reduttasi (MTHFR), a fronte di modesti incrementi dei livelli di omocisteinemia presentano un eccesso fìno al 25% del rischio cardiovascolare. Il razionale fisiopatologico è che omocisteina in eccesso causi stress ossidativo, danno endoteliale ed eserciti un effetto protrombotico. Studi epidemiologici e genetici hanno indicato che una supplementazione con acido folico può associarsi ad un minor rischio di eventi cardiovascolari. Pertanto esisteva un razionale in merito ad un intervento con supplementazioni di vitamine che controllassero i livelli di omocisteina al fine di ridurre il rischio cardiovascolare.

Lo studio in questione è il più lungo sulla supplementazione con acido folico tra quelli realizzati e conferma i risultati che erano stati evidenziati già dagli studi **HOPE-2**, **NORVIT** e **VISP**. Nel 2006 una metanalisi di 12 studi coinvolgenti 16958 soggetti che compredeva tutti i principali studi effettuati fino al 2006 con durata di almeno 6 mesi, escluso proprio il **WAFACS**, non aveva evidenziato alcun effetto in merito alla supplementazione con acido folico nella riduzione degli eventi e della mortalità.

Ma anche questa metanalisi aveva lasciato comunque dei dubbi che possiamo così riassumere:

1) L'inefficacia della supplementazione è stata dimostrata in prevenzione secondaria, ma non ci sono dati dirimenti per quanto attiene la prevenzione primaria

2) E' possibile che la supplementazione sia utile in particolari sottogruppi con particolari assetti genetici

3) Gli studi esaminati potevano avere una durata troppo breve per dimostrare l'effetto della supplementazione

4) Gli studi sono stati effettuati prevalentemente in soggetti di paesi in cui è abbastanza diffusa la supplementazione dei cibi con vitamine e pertanto è possibile che la supplementazione possa esercitare un certo effetto in popolazioni in cui la supplementazione dei cibi non viene effettuata.

La pubblicazione del **WAFACS** dirime molte di tali questioni. Infatti circa un terzo delle donne dello studio **WAFACS** non aveva avuto precedenti di malattia cardiovascolare, ma solo fattori di rischio ed anche in questo sottogruppo la supplementazione non si è rivelata efficace, anche se ben sappiamo che i risultati post-hoc debbono essere confermati. La durata dello studio **WAFACS** appare molto lunga e dunque è improbabile che un'ulteriore prosecuzione possa portare a risultati diversi. Infine il fatto che tutti gli RCT, pur se effettuati su popolazioni diverse, abbiano dato eguali risultati rende remota l'ipotesi che la supplementazione possa tradursi in un qualche effetto in particolari sottogruppi di pazienti.

Rimane il fatto che l'iperomocisteinemia costituisce un fattore di rischio cardiovascolare indipendente, ma quale contributo esso possa dare alla valutazione del rischio globale è questione assai poco chiara e pertanto non appare opportuno procedere ad una valutazione sistematica di tale parametro nel contesto di una valutazione globale del rischio cardiovascolare.

Quali lezioni possiamo trarre da tutta la vicenda?

La prima è che i dati derivanti da studi osservazionali, come già detto molte volte su questo sito, sono solo delle ipotesi che devono essere verificate, quando possibile, con studi prospettici, meglio se randomizzati e controllati, di durata adeguata e su casistiche allargate.

La seconda è che non sempre un effetto su un paramentro di laboratorio si traduce in un beneficio clinico e quindi occorre molta prudenza nell'introdurre nuove indagini in ambito clinico, indagini che potrebbero tradursi solo in un aumento dell'ansia dei pazienti ed in una promozione di atteggiamenti consumistici senza beneficio alcuno per la salute, ma anzi con il rischio di un aggravio inutile dei costi e di effettuare sovratrattamenti altrettanto improduttivi e potenzialmentecontroproducenti.

Referenze

1) Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, et al. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases. A meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2006; 296: 2720-2726
2) Wald DS, Morris JK, Law M, et al. Folic acid, homocysteine and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence. BMJ 2006; 333:1114-1117.
3) American Heart Association. Homocysteine, folic acid and cardiovascular disease. November 27, 2006. http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4677
4) The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. N Engl J Med 2006
5) Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, et al, for the NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006
6) Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death. The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. JAMA 2004; 291:565-575.