Acido folico e vitamine B non riducono eventi e mortalità in donne a rischio

Data 03 febbraio 2009
Categoria cardiovascolare

Nessun effetto dell'acido folico e delle vitamine B sul rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità totale in donne con alto rischio cardiovascolare.

Alcuni studi osservazionali (Homocysteine Studies Collaboration. JAMA 2002; 288: 2015-22) hanno dimostrato una correlazione diretta tra livelli di omocisteina e rischio cardiovascolare. Studi interventistici hanno evidenziato che un'integrazione giornaliera di acido folico e/o vitamine del gruppo B (vit.B6 e B12) favorisce la riduzione dei livelli di omocisteina. Alla luce di questi risultati, sono stati condotti numerosi studi randomizzati in prevenzione secondaria per testare l'ipotesi che supplementi di acido folico e/o vitamina B prevengano patologie cardiovascolari (CVD). Tuttavia, i trial pubblicati non sono riusciti a dimostrare i benefici di acido folico e vitamine B sul rischio cardiovascolare. I soggetti inclusi negli studi osservazionali sono stati monitorati per periodi più lunghi rispetto a quelli coinvolti nei trial randomizzati; pertanto, si può ipotizzare che si sarebbe potuta manifestare una riduzione maggiore dei livelli di omocisteina, qualora i soggetti inclusi nei trial fossero stati trattati e osservati per periodi di tempo maggiori
Data l'esiguità di dati sulla popolazione femminile e considerata la nota influenza degli estrogeni sui livelli di omocisteina, è stato condotto lo studio WAFACS (Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study) con l'obiettivo di valutare se la combinazione di acido folico, vitamina B6 e vitamina B12 riduca gli eventi cardiovascolari totali in donne ad alto rischio cardiovascolare dopo 7,3 anni di follow-up.
WAFACS, sponsorizzato dal National Heart, Lung and Blood Institute of the National Institutes of Health, è un trial randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato che ha avuto inizio nel 1998 all'interno dello studio già in corso denominato WACS (Women's Antioxidant Cardiovascular Study), un trial randomizzato sul ruolo di alcune vitamine ad azione antiossidante. In questo studio, 8171 operatrici sanitarie degli Stati Uniti erano state randomizzate a ricevere vitamina C (500 mg/die), vitamina E e beta carotene (rispettivamente 600 UI e 50 mg, a giorni alterni) o placebo.
Nello studio WACS sono state incluse donne con età =40 anni, in post menopausa o non intenzionate ad intraprendere una gravidanza e con storia pregressa di CVD o con almeno 3 fattori di rischio cardiovascolare. Le patologie cardiovascolari sono state definite come storia pregressa di infarto del miocardio (IM), ictus, rivascolarizzazione coronarica o periferica, angina pectoris o attacco ischemico transitorio. Diagnosi di ipertensione, diabete mellito, ipercolesterolemia, storia familiare di IM prematuro, obesità e consumo corrente di sigarette sono stati considerati, invece, come fattori di rischio.
Sono state escluse dallo studio donne con storia di cancro nel corso degli ultimi 10 anni (ad eccezione del carcinoma della cute non melanoma) o affette da qualsiasi patologia grave di natura non cardiovascolare o con trattamento in atto con warfarin o altri anticoagulanti.

Dall'aprile 1998 (data d'inizio dello studio WAFACS), 5442 donne sono state randomizzate, in aggiunta alla precedente terapia, all'associazione di acido folico 2,5 mg, vitamina B6 50 mg e vitamina B12 1 mg o a placebo.
Il monitoraggio delle partecipanti avveniva annualmente attraverso questionari sulla compliance alla terapia, sull'utilizzo di integratori non previsti dallo studio e sull'insorgenza di patologie maggiori o di eventi avversi. Una commissione di medici ha valutato in cieco tutti gli eventi cardiovascolari primari e secondari. Il periodo di monitoraggio é durato 7,3 anni, fino al luglio 2005.

L'outcome primario dello studio era rappresentato da end point combinati di morbidità e mortalità, che includevano infarto miocardico acuto, ictus, interventi di rivascolarizzazione e mortalità cardiovascolare. Gli stessi eventi, considerati singolarmente, sono stati valutati come end point secondari.

Durante i 7,3 anni di follow up, 406 donne in trattamento con vitamine e 390 del gruppo placebo, hanno riportato un evento cardiovascolare incluso tra gli outcome primari. Alcuni pazienti hanno manifestato >1 evento nel corso del follow-up.
Non sono state evidenziate differenze significative sul rischio cardiovascolare nelle pazienti trattate con gli integratori rispetto al placebo, per quanto riguarda sia gli end point primari che secondari. In particolare, l'incidenza dell'end point primario è stata di 226,9/10.000 anni-persona nel gruppo trattato con gli integratori vs 219,2/10000 anni-persona con placebo .
Inoltre, anche per quanto riguarda gli end point secondari non sono emerse differenze significative tra gruppo trattato e placebo, come di seguito riportato:
o infarto del miocardio (34,5/10000 anni/persona vs 39,5/10000 anni/persona; RR 0,87; 0.63-1.22; p=0.42);
o ictus (41,9/10000 anni/persona vs 36,8/10000 anni/persona; RR 1,14; 0,82-1,57; p=0,44);
o mortalità da cause cardiovascolari (50,3/10000 anni/persona vs 49,6/10000 anni/persona; RR 1,01; 0,76-1,35; p=0,93).
I risultati hanno mostrato anche un rischio di mortalitá da tutte le cause sovrapponibile tra i due gruppi.

Lo studio ha evidenziato, peraltro, una riduzione della media geometrica dei livelli plasmatici di omocisteina nel gruppo trattato del 18,5% (12,5%-24,1%; p<0,001), rispetto al placebo, che corrisponde ad una differenza media di 2,27 µmol/L (1,54-2,96 µmol/L). Tuttavia, tale decremento, sembrava essere irrilevante ai fini della riduzione del rischio cardiovascolare, considerando che altri studi (Homocysteine Studies Collaboration. JAMA. 2002; 288: 2015-22) hanno

riportato che una diminuzione del 25% dei livelli plasmatici di omocisteina (approssimativamente 3 µmol/L) è associata ad una riduzione dell'11% del rischio di coronaropatia e del 19% del rischio di ictus.

In conclusione, dallo studio WAFACS emerge che le donne ad alto rischio cardiovascolare (affette da pregressi eventi cardiovascolari o con 3 o più fattori di rischio), trattate giornalmente con una combinazione di acido folico, vitamina B6 e vitamina B12 non hanno mostrato dopo circa 7 anni di follow-up alcun effetto sul rischio di eventi cardiovascolari maggiori, nonostante una significativa diminuzione dei livelli di omocisteina.

Commento

Questo studio, tuttavia, ha dei limiti. In primo luogo, é stato condotto su operatrici sanitarie che erano esposte ad un rischio relativamente basso di carenza di acido folico. Pertanto, non si può escludere la possibilità che lo stesso regime terapeutico possa determinare una maggiore riduzione dei livelli di omocisteina in una popolazione carente di acido folico, che potrebbe tradursi in benefici sugli eventi cardiovascolari. In alternativa, il dosaggio ottimale di queste vitamine potrebbe essere in realtà minore di quello testato in questo ed in altri trial; altri studi hanno evidenziato il rischio di eventi avversi a dosi maggiori.
Inoltre, nonostante questo trial sia stato il primo ad includere un numero significativo di donne in prevenzione primaria cardiovascolare, la potenza dello studio non permette di escludere un moderato effetto del trattamento vitaminico in prevenzione primaria.

Gli autori hanno concluso che i risultati di tale studio sono in linea con quelli ottenuti dai precedenti studi randomizzati condotti in pazienti di sesso maschile in prevenzione secondaria. Pertanto, tali dati non supportano l'uso di integratori a base di acido folico e vitamine B nella prevenzione cardiovascolare in popolazioni ad alto rischio.

Nell'editoriale di accompagnamento allo studio, viene enfatizzato che non esiste alcun ruolo per uno screening di routine dei livelli di omocisteina e che l'assunzione di integratori di vitamine B non può essere in atto correntemente raccomandata per la prevenzione cardiovascolare.

Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Riferimentibibliografici

Albert CM 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: 2027-36.
Lonn E. Homocysteine-lowering B vitamin therapy in cardiovascular prevention. Wrong again? JAMA 2008; 299: 2086-87.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]