Terapie complementari e alternative: Acido Folico e Vitamine del gruppo B

Data 26 dicembre 2010
Categoria scienze_varie

L'acido folico e le vitamine del gruppo B sono efficaci sulla malattia coronarica?

Malattia Arteriosa Coronarica

Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, et al. Effect of Homocysteine-Lowering Therapy With Folic Acid, Vitamin B12, and Vitamin B6 on Clinical Outcome After Percutaneous Coronary Intervention. The Swiss Heart Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2002;288:973–9.
Il Swiss Heart Study è stato il primo ampio trial che ha studiato acido folico ed altre vitamine del gruppo B (come regime teso ad abbassare l'omocisteina) per valutare l'impatto sugli esiti cardiovascolari. E' un trial randomizzato, in doppio cieco, controllato, che ha coinvolto 553 pazienti dopo angioplastica per almeno 1 stenosi coronarica significativa (>50%) in Svizzera nel 1998–1999. I partecipanti sono stati assegnati in maniera random a ricevere una combinazione di acido folico (1 mg/d), vitamina B12 (cianocobalamina, 400 μg/d), e vitamin B6 (piridossina idrocloride, 10 mg/d) (n=272) o placebo (n=281) per 6 mesi con un follow-up medio di 11 mesi, con circa il 10% di perdite al follow-up. Usando l'analisi intention to treat, l'end point composito primario di eventi avversi maggiori, definiti come morte, infarto miocardico non fatale e necessità di ripetere la rivascolarizzazione, era significativamente più basso ad 1 anno in pazienti trattati con terapia tesa ad abbassare l'omocisteina (15.4% vs 22.8%; rischio relativo , 0.68; 95% IC, 0.48–0.96; P=0.03), prevalentemente dovuto a tasso ridotto di rivascolarizzazione delle lesioni (9.9% vs. 16.0%;RR, 0.62; 95% IC, 0.40–0.97; P=0.03). Non vi era differenza significativa nell'incidenza di morte (1.5% vs. 2.8%; RR, 0.54; 95% IC, 0.16–1.70; P=0.27) o infarto miocardico non fatale (2.6% vs 4.3%; RR, 0.60;95% IC, 0.24–1.51; P=0.27) con terapia tesa ad abbassare l'omocisteina. Non sono stati riportati effetti avversi. Questo piccolo studio ha stimolato l'interesse circa l'uso della terapia tesa ad abbassare l'omocisteina per ridurre gli eventi cardiaci in pazienti con malattia arteriosa coronarica.

The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. N Engl J Med 2006;354:1567–77.
Lo studio HOPE-2 è uno studio randomizzato, controllato vs placebo, in doppio cieco, che ha valutato se i supplementi che abbassano la omocisteina riducano il rischio di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con malattia vascolare. Un totale di 5522 pazienti di 55 anni o più che avevano malattia cardiovascolare o diabete sono stati randomizzati al trattamento giornaliero con una combinazione di 2.5 mg di acido folico, 50 mg di vitamina B6, ed 1 mg di vitamina B12 o placebo. Il follow-up medio era di cinque anni. Soltanto lo 0.7% è stato perso al follow-up e la compliance riportata è stata del ~90%. L'uso di acido folico era simile nei due gruppi, variando tra 2,2–5.5%. I livelli di omocisteina plasmatica si sono ridotti di 2.4 μmol/L (0.3 mg/L) nel gruppo trattamento e incrementati di 0.8 μmol/L (0.1 mg/L) nel gruppo placebo. Utilizzando l'analisi intention to treat, non vi erano differenze dell'esito primario composto da morte da cause cardiovascolari, infarto miocardico e stroke, che si erano presentati nel 18.8% del gruppo trattamento e nel 19.8% del gruppo placebo (RR 0.95; 95% IC, da 0.84 a 1.07; P=0.41). Rispetto al placebo, il gruppo trattamento non aveva ridotto significativamente il rischio di morte da cause cardiovascolari (RR 0.96; 95% IC, da 0.81 a 1.13), di infarto miocardico (RR, 0.98; 95% IC, da 0.85 a 1.14), o di esiti secondari. Mentre pochi pazienti assegnati al trattamento attivo rispetto al placebo avevano avuto uno stroke (RR 0.75; 95% IC, da 0.59 a 0.97; P=0.03), il numero di stroke nello studio era più basso del numero di eventi cardiaci e il 95% IC circa il rischio stimato era ampio. Molti pazienti nel gruppo trattamento erano stati ospedalizzati per angina instabile (RR 1.24; 95% IC, da 1.04 a 1.49). Questo studio non supporta l'uso di supplementi combinati di acido folico e vitamine B6 e B12 per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con malattia cardiovascolare.

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;354:1578–88.
Questo trial randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo di 3749 pazienti nel post-infarto miocardico acuto (≤7 giorni) in Norvegia ha valutato l'efficacia del trattamento teso ad abbassare la omocisteina per la prevenzione secondaria. I pazienti sono stati assegnati in maniera random, in un disegno fattoriale 2×2, a ricevere uno dei seguenti trattamenti di quattro giorni: 0.8 mg di acido folico, 0.4 mg di vitamina B12, e 40 mg di vitamina B6; 0.8 mg di acido folico e 0.4 mg di vitamina B12; 40 mg di vitamina B6; o placebo con un tasso di compliance >90%. L'end point primario era composto da recidiva di infarto miocardico, stroke e morte improvvisa attribuita alla malattia coronarica. Il follow-up medio era di 40 mesi, con nessun paziente perso al follow-up per l'edpoint mortalità e lo 0.5% per gli endpoint non fatali. I livelli medi di omocisteina totale si erano abbassati del 27% tra i pazienti che avevano assunto acido folico più vitamina B12, tuttavia, il trattamento non aveva avuto effetti significativi sull'endpoint primario (RR 1.08; 95% IC, da 0.93 a 1.25; P=0.31). Questo stesso risultato era stato osservato anche in coloro che erano stati trattati con vitamina B6 (RR 1.14; 95% IC, da 0.98 a 1.32; P=0.09). Nel gruppo che aveva assunto acido folico, vitamina B12, e vitamina B6, vi era un trend verso un aumento del rischio di endpoint composito (RR 1.22; 95% IC, da 1.00 a 1.50; P=0.05). Proporzioni simili di pazienti in tutti i gruppi avevano riportato effetti collaterali relativi-a-farmaco (18–24%). Sebbene si sia visto in studi osservazionali che alti livelli di omocisteina sono predittori di eventi cardiovascolari, questo trial prospettico ha mostrato un mancato beneficio e un potenziale danno in questa popolazione, in maniera simile allo studio HOPE-2.

Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases. A meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2006;296:2720–6.
L'obiettivo di questa metanalisi era di valutare gli effetti della supplementazione con acido folico sul rischio di malattia cardiovascolare e su tutte le cause di mortalità in trial randomizzati tra persone con preesistente malattia cardiovascolare o renale. Gli autori hanno condotto una ricerca completa della letteratura senza restrizioni di gua, hanno incluso revisioni di bibliografia ed hanno contattato esperti. Un totale di 12 RCTs che includevano i dati di 16 958 partecipanti (in aggiunta ai trial HOPE e NORVT discussi prima) ha incontrato i criteri di paragone della supplementazione con acido folico e sia con placebo sia con terapia abituale per una durata minima di 6 mesi e con eventi clinic cardiovascolari riportati come un endpoint. Il RR complessivo (95% IC) degli esiti per i pazienti trattati con la supplementazione di acido folico rispetto ai controlli era 0.95 (0.88–1.03) per le malattie cardiovascolari, 1.04 (0.92–1.17) per la malattia coronarica, 0.86 (0.71–1.04) per lo stroke, e 0.96 (0.88–1.04) per tutte le cause di mortalità, le quali, tutte, non avevano mostrato differenze significative. Il RR era coerente tra i partecipanti con preesistente malattia cardiovascolare o renale. Questa metanalisi ha confermato che la supplementazione con acido folico non riduce il rischio di malattia cardiovascolare o di tutte le cause di mortalità in pazienti con preesistente malattia vascolare.

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;299:2027–36.
5442, professionisti di salute in USA, di età >42 anni, o con storia di CVD o con 3 o più fattori di rischio coronarico, sono state arruolate in un trial randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, a ricevere una pillola contenente acido folico 2.5 mg, vitamina B6 50 μg, e vitamina B12 1 mg o un placebo. Il follow-up medio era di 7.3 anni, da Aprile 1998 a Luglio 2005. L'aderenza media era dell'83% ed acido folico open-label era stato usato dal 2–11% nel gruppo attivo e dal 2–13% nel gruppo placebo. I dati di morbilità e mortalità sono stati completati per il 98.9% e il 98% delle persone-anno di follow-up, rispettivamente. Utilizzando l'analisi intention to treat, i pazienti che avevano ricevuto il trattamento avevano un rischio simile per l'endpoint composito primario CVD di infarto miocardico, stroke, rivascolarizzazione coronarica, o mortalità CVD (226.9/10 000 persone-anno vs 219.2/10 000 persone-anno per il gruppo trattamento vs. il gruppo placebo; RR 1.03; 95% IC, 0.90–1.19; P=0.65). Non vi era differenza tra i gruppi per gli out come secondari (infarto miocardico, stroke, mortalità CVD). In un sottostudio il livello plasmatico medio di omocisteina era ridotto del 18.5% (95% IC, 12.5– 24.1%; P<0.001) nel gruppo trattamento (n=150) rispetto a quello osservato nel gruppo placebo (n=150), per una differenza di 2.27 μmol/L (95% IC, 1.54– 2.96 μmol/L). Malgrado la riduzione significativa dei livelli di omocisteina, questa combinazione di vitamine non ha ridotto gli esiti clinici indonne.

Ebbing M, Bleie O, Ueland PM, et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography. A randomized controlled trial. JAMA 2008;300:795–804.
Nel Western Norway B Vitamin Intervention Trial (WENBIT), 3096 pazienti sottoposti ad angiografia coronarica in Norvegia sono stati randomizzati e divisi in 4 gruppi: uno riceveva un trattamento giornaliero orale con acido folico, 0.8 mg, più vitamina B12, 0.4 mg, più vitamina B6, 40 mg (n=772); un secondo, acido folico più vitamina B12 (n=772); un terzo, vitamina B6 da sola (n=772); o placebo (n=780) in doppio cieco con un disegno fattoriale 2×2 . Sebbene l'analisi ad interim sulla mortalità totale non avesse mostrato alcun problema sulla mortalità totale, la commissione per la sicurezza decise di sospendere il trial poichè l'aderenza avrebbe potuto essere seriamente compromessa per la preoccupazione dei pazienti dopo la presentazione dello studio NORVIT (visto sopra) nel Settembre 2005, con un follow-up medio di 38 mesi. Un totale di 692 pazienti aveva sospeso prematuramente l'intervento in studio. Le concentrazioni medie di omocisteina plasmatica si erano ridotte del 30% dopo 1 anno di trattamento nel gruppo che aveva ricevuto acido folico e vitamina B12. Utilizzando l'analisi intention to treat, dopo un follow-up medio di 38 mesi, non vi era differenza nell'endpoint composito primario di morte per tutte le cause, infarto miocardico non fatale, ospedalizzazione per nagina instabile acuta, e stroke trombo embolico non fatale, che si erano verificati nel 14.2% dei pazienti che avevano ricevuto acdo folico/vitamina B12 vs. il 13.1% che non aveva ricevuto alcun trattamento (HR 1.09; 95% IC, 0.90–1.32; P=0.36) e il 13.0% che aveva ricevuto vitamina B6 vs. il 14.3% che non aveva ricevuto vitamina B6 (HR 0.90; 95% IC, 0.74–1.09; P=0.28). Questo trial non supporta l'uso di acido folico e vitamina B come prevenzione secondaria in pazienti con arteriopatia coronarica, ed è coerente con la mancanza di effetto dimostrata in studi precedenti.

A cura di Patrizia Iaccarino

Referenze

Key Articles Related to Complementary and Alternative Medicine in Cardiovascular Disease: Part 1
Sheryl L. Chow et al. Pharmacotherapy 2010;30:1e–49e