

# Omocisteina elevata: la somministrazione di folati e/o vitamina B12 riduce il rischio cardiovascolare?

prescrizioni non giustificate dalle evidenze

## Quesito

A chi non è capitato di vedere arrivare i propri pazienti in ambulatorio con richieste, da parte dello specialista, di analizzare il livello di omocisteina?

In seguito alla rilevazione di valori elevati, sono assai frequenti le prescrizioni di folati e vitamina B12.

## Risposta

L'aumento degli eventi cardiovascolari osservato nei soggetti con elevati livelli di omocisteina ha determinato un'intensa attività di ricerca, per valutare quanto i supplementi di acido folico, con o senza vitamina B, riducendo i livelli plasmatici di omocisteina, fossero in grado di diminuire tali eventi in questa popolazione.

A fronte di primi risultati, che sembravano attribuire alla supplementazione con acido folico una diminuzione del rischio di ictus del 18% e di ischemia cardiaca dell'11%, gli studi e le revisioni sistematiche più recenti non hanno dimostrato che tali integrazioni (con folati e/o altre vitamine B), pur abbassando i livelli di omocisteina, riescano a ridurre significativamente gli eventi cardiovascolari o ad aumentare la sopravvivenza.

Le recenti raccomandazioni dell'*American Heart Association* riportano che il nesso causale tra livelli elevati di omocisteina e sviluppo di arteriosclerosi non è ancora stato stabilito, sottolineando che non ci sono dati che dimostrino che le integrazioni vitaminiche riducano la morbi-mortalità cardiovascolare. L'iperomocisteinemia non risulta un fattore indipendente di rischio cardiovascolare, e non è raccomandando l'utilizzo diffuso di acido folico e supplementi di vitamina B per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari ed ictus. Viene invece sottolineata l'importanza di una dieta bilanciata, ricca di frutta e verdura, limitando l'utilizzo dei supplementi vitaminici quando con la dieta non vengono introdotti in maniera adeguata.

Nonostante il modesto costo di questo intervento e la sua tollerabilità, attualmente **la supplementazione con folati e vitamina B non è raccomandata.**

## Razionale d'uso dei folati

L'omocisteina (Hcy) è un aminoacido solforato che deriva dalla trasformazione della metionina (aminoacido essenziale) presente nel cibo. Circola a livello ematico legata all'albumina (tHcy) normalmente in concentrazioni sieriche di circa 10 µmol/L, valore influenzabile da fattori quali l'età, il sesso, valori ormonali, lo stile di vita. La presenza di valori elevati di omocisteina viene definita iperomocisteinemia (HHcy), sebbene non ci sia attualmente consenso sui valori che la identificano<sup>1</sup>.

Le vitamine del complesso B (acido folico, B9; cianocobalamina, B12 e piridossina, B6) sono coinvolte nel metabolismo dell'omocisteina, che può raggiungere valori troppo elevati qualora ci sia un ridotto apporto di tali vitamine con la dieta o in seguito a predisposizioni genetiche che regolano la sintesi degli enzimi coinvolti nel suo metabolismo.

## Omocisteina e rischio cardiovascolare: un nesso causale non ancora stabilito

L'ipotesi di una correlazione tra valori elevati di omocisteina ed arteriosclerosi risale al 1969, quando Mc Cully teorizzò il suo effetto sulle cellule endoteliali delle arterie, sostenendo che livelli moderatamente elevati di omocisteina erano correlati alla patologia cardiovascolare<sup>2</sup>.

Gli studi osservazionali che si sono svolti nei vent'anni successivi avevano, di fatto, validato tale ipotesi identificando l'omocisteina come un fattore indipendente di rischio cardiovascolare<sup>3</sup>. I primi dati disponibili indicavano che un aumento di 5 µmol/L (ovvero incrementi da 10 a 15 µmol/L) era associato ad un incremento del rischio di eventi coronarici del 70%<sup>4</sup>. Una recente metanalisi su 26 studi di coorte, infine, ha concluso che ogni incremento di 5 µmol/L del livello di omocisteina rispetto ai valori normali, è associato ad un aumento del 20% del rischio di eventi coronarici, indipendentemente dagli altri fattori di rischio<sup>5</sup>.

**Le raccomandazioni dell'American Heart Association sostengono che il nesso causale tra livelli elevati di omocisteina e sviluppo di arteriosclerosi non è ancora stato stabilito<sup>6</sup>.**

## Quale effetto dei folati nella riduzione del rischio cardiovascolare?

Una prima metanalisi di 12 studi prospettici, su oltre 9.000 pazienti con valori basali di omocisteina di 12 µmol/L in media, aveva concluso che, riducendo i livelli ematici di omocisteina del 25% (di circa 3 µmol/L), il rischio di ischemia cardiaca si abbassava dell'11% (OR=0,89; IC 95% 0,83-0,96) e quello di ictus del 19% (OR=0,81; IC 95% 0,69-0,95)<sup>7</sup>. Una successiva metanalisi di 8 studi randomizzati su un totale di 16.841 pazienti aveva dimostrato che la supplementazione con acido folico (da 0,8 mg a 15 mg/die; dose media 5 mg/die), produceva una calo dei livelli di omocisteina del 23% riducendo il rischio di ictus del 18% (p=0,045)<sup>8</sup>. Le analisi per sottogruppo mostravano una risposta maggiore qualora la terapia si prolungava oltre i 36 mesi, nei pazienti senza precedenti ictus, e quando si ottenevano riduzioni dei livelli di omocisteina di almeno il 20% (tale riduzione si è raggiunta nel 56% dei trattati con acido folico). **Le conclusioni sembrano quindi ottimistiche, soprattutto in termini di prevenzione primaria<sup>8</sup>.**

**tabella 1**

**Valori raccomandati di folati e vitamine B e fonti naturali ricche di tali elementi<sup>13</sup>**

<b>Acido folico 400 mcg</b>
Verdure a foglia verde (come spinaci e rape verdi), frutta (agrumi, succhi di frutta), fagioli e piselli
<b>Vitamina B6</b> <b>1,3 mg fino ai 50 anni; successivamente 1,7 mg per gli uomini e 1,5 mg per le donne</b>
Patate, spinaci, ceci, pomodori, carne, pesce
<b>Vitamina B12 2,4 mcg</b>
Fegato di manzo e vongole sono le fonti maggiori, pesce, carne, soprattutto di pollo, uova e latte

**Le nuove evidenze... e le recenti smentite**

Recentemente sono state pubblicate due importanti revisioni sistematiche, entrambe di 8 studi, che definiscono più consistentemente il ruolo dei supplementi vitaminici nel ridurre, oltre i livelli plasmatici di omocisteina circolante, la morbi-mortalità CV.

Le revisioni hanno valutato l'efficacia degli interventi per ridurre l'omocisteina nel prevenire gli eventi cardiovascolari<sup>9,10</sup>.

La prima revisione, su 24.210 pazienti con o senza precedenti patologie cardiovascolari<sup>9</sup>, aveva incluso prevalentemente studi che confrontavano la supplementazione di solo acido folico rispetto a placebo. Solo uno studio prevedeva invece, oltre all'acido folico, l'aggiunta anche di vitamina B12 e B6; uno studio confrontava invece alte dosi di trattamento (2,5 mg di acido folico + 0,4 mg di vit B12 + 25 mg di vit B6) con dosi inferiori (0,02 + 0,06 + 0,2 mg).

La seconda revisione, su 37.485 pazienti con precedenti patologia cardiaca, ictus o patologia renale avanzata, includeva, rispetto alla prima, altri due studi in cui veniva utilizzata l'associazione di acido folico + vit B6 e B12. Uno di questi, lo studio SEARCH<sup>11</sup>, su oltre 12.000 pazienti con pregresso infarto, ha confrontato per una durata di 6,7 anni la supplementazione di acido folico + vitamina B12 rispetto a placebo.

**I risultati di entrambe le revisioni non hanno mostrato alcun beneficio della riduzione dell'omocisteina con acido folico e/o vitamina B, nel prevenire il rischio di ictus (fatale e non fatale), di infarto del miocardio (fatale e non), di altri eventi coronarici maggiori e di interventi di rivascularizzazione e/o qualsiasi evento vascolare maggiore<sup>9,10</sup>.**

**Nessun vantaggio nemmeno per quanto riguarda la mortalità totale**, i ricoveri per scompenso cardiaco o angina pectoris<sup>9,10</sup>. Le analisi per sottogruppo che tenevano conto dell'entità della riduzione dell'omocisteina, del sesso, dell'età o della durata del trattamento, non hanno dimostrato alcun beneficio della supplementazione dei folati.

**Nonostante una riduzione media del 25% dei livelli di omocisteina mantenuta per i 5 anni di durata del follow up<sup>10</sup>, non è stato riportato alcun effetto significativo**

**sugli outcome.** Tuttavia, le revisioni hanno fornito dati rassicuranti per quanto concerne la sicurezza dell'intervento.

Un successivo studio<sup>12</sup> (VITATOPS) non incluso in nessuna delle 2 revisioni, su oltre 8.000 pazienti con precedente ictus o TIA e trattati con acido folico + vitamina B6 e B12 o placebo, ha confermato, dopo un trattamento medio di 3 anni, l'assenza di benefici nella riduzione di ictus, infarto o morte vascolare.

**Quello che il paziente deve sapere**

- La supplementazione vitaminica di folati e vitamine B6 e B12, pur riducendo i livelli di omocisteina, non ha dato i risultati sperati in termini di prevenzione cardiovascolare.
- Per ridurre i livelli ematici di omocisteina, è sufficiente una dieta ricca ed equilibrata per apportare un adeguato quantitativo di tali vitamine (**tabella 1**).
- Inoltre, una dieta bilanciata ricca di frutta e verdura, utile per l'apporto di fibre, sali minerali ed antiossidanti, è utile nella prevenzione di altre malattie.

**Bibliografia**

1. Mudd S H et al. Homocysteine and its disulfide derivatives. Am j pathol 1969; 56: 111-28.
2. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am j pathol 1969; 56: 111-28.
3. Clarke R. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. NEJM 1991; 324: 1149-55.
4. Boushey CJ et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. JAMA 1995; 274: 1049-57.
5. Humphrey LH et al. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta analysis. Mayo Clin Proc 2008; 83: 1203-12.
6. American heart Association. Raccomandation - 20.05.2010. Homocysteine, folic acid and cardiovascular disease. <http://americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4677> (accesso del 10.11.2010).
7. The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine, folic acid and cardiovascular disease. JAMA 2002; 288: 2015-22.
8. Wang X et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta analysis. Lancet 2007; 369: 1876-82.
9. Martí Carvajal AJ et al. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane database systematic review 2009; Issue 4.
10. Clarke R et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause specific mortality. Arch Intern Med 2010; 170: 1622-31.
11. SEARCH Collaborative group. Effects on homocysteine lowering with folic acid plus vitamin B 12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors. JAMA 2010; 303: 2486-94.
12. The VITATOPS trial study group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO prevent Stroke trial: a randomised, double blind, parallel, placebo controlled trial. Lancet Neurol 2010; 9: 855-65.
13. Dietary supplements fact sheet. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/list-all/> (accesso del 18.11.2010).