Vitamina E e patologia cardiovascolare

Data 08 maggio 2011
Categoria cardiovascolare

La supplementazione di vitamina E, nel complesso, non diminuisce morbilità e mortalità cardiovascolari.

StudioChaos

Prima della pubblicazione dello studio CHAOS, vi erano numerosi report epidemiologici, così come studi di coorte, che avevano fornito evidenza che la vitamina E poteva avere effetti benefici sullo sviluppo e sulla progressione della malattia arteriosa coronarica (CAD). Gli studi epidemiologici erano stati focalizzati sull'introito della vitamina E con la dieta, mentre gli studi di coorte avevano valutato l'uso dei supplementi di vitamina E. Il meccanismo primario del beneficio era ritenuto essre la inibizione della ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e la prevenzione della progressione delle lesioni arteriosclerotiche. Lo studio CHAOS ha rappresentato all'epoca una delle prime indagini randomizzate sull'effetto della supplementazione con vitamina E sugli esiti cardiovascolari. Duemiladue pazienti con CAD dimostrata angiograficamente sono stati randomizzati in doppio cieco a ricevere 400 o 800 UI di alfa-tocoferolo o placebo. I pazienti sono stati seguiti per un follow-up medio di 510 giorni e l'endpoint primario era una combinazione di morte cardiovascolare e IM non-fatale. I pazienti che avevano ricevuto vitamina E avevano elevazioni significative delle concentrazioni plasmatiche di alfa-tocoferolo rispetto a placebo. L'endpoint primario era ridotto significativamente nei pazienti che avevano ricevuto vitamina E (RR 0.53, 95% IC 0.34–0.83), con il beneficio primario osservato in una riduzione dell'IM non-fatale (14 vs 41 eventi nel gruppo vitamina E e placebo, rispettivamente). Tuttavia, vi era un incremento non significativo del tasso di morte cardiovascolare e di mortalità-da-tutte-le-cause nel gruppo vitamina E. Nonostante i risultati favorevoli rispetto all'endpoint primario, sussisteva preoccupazione per l'alto numero di morti cardiovascolari e da-tutte-le-cause nel gruppo vitamina E. Gli autori hanno correttamente sottolineato che il trial mancava di potere statistico per valutare la disparità dei risultati ed hanno ipotizzato che avrebbero potuto esservi differenze nell'effetto dipendenti da quando era iniziato l'introito di vitamina E in relazione al processo arteriosclerotico.

> Mentre in genere viene visto come favorevole, lo studio CHAOS pone le basi per altri futuri e più ampi trial clinici randomizzati.

Fonte

Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). Lancet 1996;347:781–86

GISSI-Prevenzione

Lo studio GISSI-Prevenzione ha intrapreso questo studio per valutare gli effetti sia degli acidi grassi 3-polinsaturi, sia della vitamina E su vari endpoint cardiovascolari in soggetti sopravvissuti ad infarto miocardico. Qui si discuteranno solo i risultati relativi alla supplementazione con vitamina E. Al tempo della pubblicazione, vi erano risultati misti per la vitamina E in trial randomizzati in pazienti con malattia cardiovascolare con il precedente trial CHAOS che mostrava benefici potenziali nell'IM non-fatale, mentre il trial Alpha-tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention (ATBC) pubblicato nel 1994 non aveva trovato beneficio cardiovascolare per la vitamina E assunta per la prevenzione del cancro in soggetti fumatori. In questo trial 11.324 pazienti che erano sopravvissuti ad un recente IM negli ultimi tre mesi sono stati randomizzati ad uno di quattro gruppi di trattamento: (1) acidi grassi-3-polinsaturati; (2) vitamina E 300 mg; (3) entrambi i supplementi; (4) o nessuno. Il trialha utilizzato un disegno open-label. I pazienti hanno ricevuto anche altri farmaci ritenuti standard di cura nel post infarto miocardico al tempo del lavoro. L'endpoint primario consisteva in morte, IM-non-fatale e stroke. Endpoints secondary erano i singoli componenti dell'endpoint primario. Su un follow-up medio di 3.5 anni, la supplemntazione con vitamina E non ha dato nessuna differenza statisticamente o clinicamente significativa dell'endpoint primario (12.9% vitamina E, vs 13.6% placebo, 95% IC 0.86–1.05). Risultati simili sono stati osservati per ciascun endpoint singolo. Non vi era interazione nei risultati basati sulla presenza o assenza di acidi grassi 3-polinsaturi.

> Complessivamente questo ampio trial randomizzato, di potere appropriato non ha trovato un beneficio della supplementazione di vitamina E in pazienti con recente infarto miocardico.

Gli autori hanno ipotizzato che la mancanza di beneficio per la vitamina E potrebbe essere dovuto al tempo di somministrazione (la vitamina E può essere di beneficio negli stadi iniziali di aterosclerosi), o che gli effetti benefici potrebbero essere visti con più lunghi tempi di somministrazione, quali tempi ≥ 5 anni.

Fonte

GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999;354:447–55

HOPE and HOPE-TOO

Lo studio HOPE originale era un trial 2 × 2 fattoriale sugli effetti sia della inibizione ACE sia della supplementazione con vitamina E sugli esiti cardiovascolari in pazienti con precedente malattia cardiovascolare e funzione ventricolare sinistra preservata, o in pazienti con diabete e multipli fattori di rischio per malattia cardiovascolare. Nella pubblicazione originale dello studio HOPE riguardante la supplementazione con vitamina E nel 2000, l'uso di 400 UI al dì per una media di 4.5 anni, non ha avuto effetto sull'endpoint primario composito di IM, stroke, e morte per malattia cardiovascolare (16.2% vitamina E vs 15.5% placebo, p=0.33). In questa indagine di follow-up, gli autori hanno voluto focalizzare uno dei motive ipotizzati per la mancanza di beneficio della vitamina E in precedenti trial, cioè la durata della esposizione all'intervento. Come discusso precedentemente, vi erano alcune speculazioni sul fatto che la esposizione alla supplementazione con vitamina E sarebbe stata necessaria per almeno 5 anni o più, per mostrare un beneficio sugli esiti cardiovascolari. In questa indagine di follow-up, 3994 degli originali 7030 arrulati nello studio hanno continuato la loro iniziale terapia randomizzata per un follow-up medio totale di 7.2 anni. Dopo una più lunga durata di esposizione, la supplementazione con vitamina E non ha avuto effetto sull'esito composito di morte cardiovascolare, IM non fatale, e stroke (21.5% vitamina E vs 20.6% placebo, RR 0.71– 1.09). I risultati sono significativi anche quando analizzati per ogni singolo endpoint. Di particolare rilievo e riportato per la prima volta in letteratura, I pazienti che avevano ricevuto vitamina E avevano un significativo incremento sia di sviluppare scompenso cardiaco (RR 1.13, 95% IC 1.01–1.26), sia ospedalizzazione per scompenso (RR 1.21, 95% IC 1.00–1.47).

> I risultati di questa indagine non supportano il concetto che la somministrazione a lungo termine di vitamina E abbia effetti benefici sugli esiti cardiovascolari.

Fonte

The HOPE and HOPE-TOO Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer. JAMA 2005;293:1338–1347.

Studio WACS

Mentre precedenti trial clinici e metanalisi non avevano supportato il concetto che la supplementazione antiossidante migliori gli esiti cardiovascolari, era stato poco valutato l'effetto della combinazione di vitamine antiossidanti. Il Women's Antioxidant Cardiovascular Study (WACS) era stato condotto per valutare questa specifica questione. Saranno discussi qui solo i risultati riguardanti la supplementazione con vitamina E in questo studio. Il WACS era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo che aveva valutato gli effetti della vitamina C a 500 mg al dì, della vitamina E 600 UI a giorni alterni e del beta carotene a 50 mg al dì in un disegno fattoriale 2 × 2 × 2. Sono state ritenute eleggibili le donne con più di 40 anni di età o in post-menopausa che avevano auto-riportato malattia cardiovascolare. Sono state anche incluse donne senza malattia cardiovascolare con più di 3 fattori di rischio. L'endpoint primario composito consisteva in IM, stroke, rivascolarizzazione coronarica e mortalità cardiovascolare. Sono state randomizzate 8171 donne con un'età media di 60.6 anni. La supplementazione con vitamina E per una media di 9.4 anni non ha avuto effetto sull'endpoint primario (RR 0.94, 95% IC 0.85–1.05), con nessuna differenza sull'effetto lungo la durata del trial. Non è stata notata nessuna differenza di mortalità-per-tutte-le-cause. Tuttavia, vi erano riduzioni non-significative di stroke totale e ischemico con la vitamina E. Altri interessanti risultati, che meritano ulteriori indagini, sono quelli che sono stati censurati per mancata compliance. Nel valutare soltanto i pazienti ritenuti complianti (il 73% del gruppo totale in studio aveva assunto 2/3 delle pillole in studio, cone autoriportato lungo la durata dell studio), vi era una riduzione statisticamente significativa dell'endpoint primario , una riduzione del 22% di IM, del 27% di stroke.

> Tuttavia, complessivamente questo trial rinforza il concetto che la supplementazione con vitamina E non ha effetti benefici sugli esiti cardiovascolari, anche per una lunga durata di esposizione di 9 anni.
> Ciononostante, questo studio non conferma l'aumento di mortalità dose-dipendente notato nella metanalisi di Miller e coll (vedi sotto).

Fonte

Cook NR, Albert CM, Gaziano M, et al. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women. Arch Intern Med 2007:167(15):1610–1618.

Physicians' Health Study II

Nonostante l'ampia evidenza sulla vitamina E nella prevenzione cardiovascolare precedente a questo studio, erano ancora da indagare gli effetti della supplementazione con vitamina E in uomini inizialmente a basso rischio di sviluppare malattia cardiovascolare. Inoltre, vi era ancore scarsa informazione sul ruolo che la vitamina C potesse giocare nella prevenzione della malattia cardiovascolare. E ancora, gli autori avevano notato che nell'anno 2008, nonostante l'ampia evidenza circa la vitamina E e gli eisti cardiovascolari, l'uso di supplementi di vitamina E come promozione della salute era ancora prevalente. Questo trial randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, con un disegno fattoriale, ha

valutato l'effetto sia della vitamina C (500 mg al dì) sia della vitamina E (400 UI a dì alterni) sugli eventi cardiovascolari (endpoint primario combinazione di IM non fatale, stroke non fatale, e morte cardiovascolare) in 14.641 maschi in USA. L'età media dei partecipanti era di 64.3 anni e il follow-up medio era di 8 anni. Il 10% dei partecipanti aveva una storia di IM, con incidenza di ipertensione, ipercolesterolemia, e diabete del 42%, 36%, e 6% rispettivamente. La vitamina E non ha avuto effetto sull'incidenza dell'endpoint primario (HR 1.01. 95% IC 0.75–1.07). Non vi era differenza nella mortalità totale con la vitamina E, tuttavia, essa era associata ad un aumentato rischio di stroke emorragico (HR 1.74, 95% IC 1.04–2.91).

I risultati di questo recente trial si aggiungono all'ampio corpo di evidenza che la vitamina E non ha un ruolo nella riduzione degli eventi cardiovascolari. Inoltre, come specificamente visto in questo trial, la vitamina E non ha prevenuto lo sviluppo di CAD ed ha aumentato il rischio di stroke emorragico.

Fonte

Sesso HD, Buring JE, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men. The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial. JAMA 2008;300(18):2123–2133.

Metanalisi

Gli autori di questa metanalisi hanno notato che nonostante la mancanza di evidenza da ampi trials clinici randomizzati, vi era generalmente forte supporto da parte della comunità scientifica, così come nel pubblico, per l'uso di antiossidanti vitaminici per promuovere la salute. Probabilmente, la fonte di questa discrepanza era l'evidenza preclinica disponibile che dimostrava che la supplementazione con antiossidanti può inibire il processo arteriosclerotico. Per aiutare a riconciliare questo problema, gli autori hanno deciso di condurre una metanalisi sui trial che hanno coinvolto sia il betacarotene sia la vitamina E per fornire una stima più robusta del loro impatto su tutte le cause di mortalità e sulla morte cardiovascolare. Saranno qui discussi soltanto i risultati per la vitamina E. In totale, sono stati inclusi nella metanalisi 5 trial di prevenzione secondaria e 2 di prevenzione primaria con la vitamina E, che comprendevano l'ATBC, il CHAOS, il GISSI-Prevenzione, e lo studio HOPE che sarà descritto in maggior dettaglio giù. In totale 81.788 pazienti sono stati inclusi nell'analisi che ha dimostrato che la vitamina E non ha effetto né sulla mortalità-per-tutte-le-cause (11.3% vitamina E vs 11.1% placebo, 95% IC 0.98–1.06) né sulla morte cardiovascolare (6.0% vitamina E vs. 6.0% placebo). Inoltre, non vi era differenza nemmeno nella incidenza di stroke fatale. I risultati non differiscono quando analizzati sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria.

I risultati di questa metanalisi solidificano ulteriormente i risultati dei trials clinici randomizzati che avevano dimostrato che la supplementazione con vitamina E non ha effetti dimostrabili sugli esiti cardiovascolari.

Gli autori hanno ipotizzato che l'introito di vitamina E può essere importante soltanto quando consumato come parte di una dieta salutare nella quale sono presenti gli antiossidanti e le vitamine. Inoltre, essi discutono i dati pubblicati che dimostrano che la vitamina E può blunt la formazione delle HDL ma non può avere effetti apprezzabili sulla ossidazione delle LDL in vivo come spiegazione per una mancanza di beneficio.

Fonte

Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp MS, et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials. Lancet 2003;361:2017–23.

Prima della pubblicazione di questa importante analisi, sono state pubblicate 3 metanalisi (una delle quali discussa precedentemente), che hanno mostrato tutte risultati simili di una mancanza di effetto della vitamina E sugli esiti cardiovascolari. Tuttavia, ciascuna di queste analisi non ha guardato al problema dalla prospettiva del dosaggio dose-risposta. Parte del razionale per questa ricerca risiedeva nel fatto che trials precedenti con supplementazione ad alte dosi avevano indicato un effetto statisticamente non significativo di tutte-le-cause-di-mortalità. In questa metanlisi, gli autori hanno identificato 135.967 pazienti da 19 trials. Alcuni criteri per l'inclusione dei trial erano: (1) allocazione random; (2) uso di supplementi di vitamina E da soli o in combinazione con altri antiossidanti; (3) uso di un gruppo controllo a placebo; (4) durata della supplementazione maggiore di 1 anno; e (6) infine 10 morti da valutare. Dei 19 trials, 9 avevano testato la vitamina E da sola e le dosi variavano da 16.5 a 2000 UI al dì (media 400 IU/al dì).

Complessivamente la vitamina E non aveva influenzato tutte-le-cause-di-mortalità, ma era stato trovato un effetto dose-dipendente per la vitamina E, con dosi maggiori di 150 UI/al dì associate ad un aumento del rischio di morte.

Meccanismi potenziali discussi per l'incremento del rischio includono un possibile effetto pro-ossidante per la vitamina E ad alte dosi, così come effetti anticoagulanti. In effetti, il trial ATBC precedentemente menzionato, aveva trovato un rischio aumentato di stroke emorragico per la vitamina E. Questi risultati sono importanti e rappresentano un cambio di paradigma. Precedentemente si era ritenuto che anche se non vi fosse buona evidenza dai trial clinici che alte dosi di

vitamina E avessero effetti benefici, non vi fosse almeno alcun tipo di danno. Questo trial ha modificato tale linea di pensiero ed ha probabilmente cambiato il modo in cui i medici informano i loro pazienti circa la supplementazione con vitamina E.

Fonte

Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: High-dose vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med 2005;142–37–46.

Gli autori di questa indagine, utilizzando il metodo della Cochrane Collaboration, hanno voluto studiare, attraverso una metanalisi, gli effetti di supplementi antiossidanti con vitamina A, C,E e selenio, e con beta-carotene sulla mortalità-da-tutte-le-cause in trial di prevenzione primaria e secondaria. In totale, gli autori hanno identificato 68 trial randomizzati con 232.606 partecipanti che hanno dato un robusto potere statistico per valutare gli effetti della vitamine antiossidanti. Qui saranno presentati solo i risultati relativi alla vitamina E. Dato da solo come agente antiossidante, o in combinazione con altri antiossidanti, la vitamina E non ha influenzato la mortalità in nessuna direzione. Inoltre, non vi era effetto sulla mortalità quando si analizzavano sia la supplementazione con alte dosi (> 1000 UI al dì) sia quella con basse dosi (< 1000 UI al dì). Comunque, dopo aver escluso i trial di bassa qualità metodologica, come anche quelli in cui veniva co-somministrato il selenio, (i risultati dei trial con il selenio erano stati generalmente favorevoli), la supplementazione con vitamina E aveva significativamente aumentato la mortalità totale (RR 1.04, 95% IC 1.01–1.07).

Complessivamente, questo studio porta ulteriori conferme al concetto che i medici non dovrebbero raccomandare la vitamina E per la promozione della salute.

Fonte

Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention. Systemic review and meta-analysis. JAMA 2007;297:842–857.

A cura di Patrizia Iaccarino