



## Vitamina C e patologia cardiovascolare

Data 22 maggio 2011  
Categoria cardiovascolare

Vengono discussi gli effetti della vitamina C su alcuni parametri cardiovascolari e i risultati di studi clinici che nel complesso non supportano un ruolo positivo per la vitamina C nella prevenzione e terapia cardiovascolare.

### SCOMPENSO CARDIACOCRONICO

Questi stessi ricercatori avevano precedentemente osservato che la vitamina C aumenta la risposta inotropica alla dobutamina in pazienti con funzione ventricolare sinistra preservata, ma non in pazienti con scompenso cardiaco (SC), per cui hanno ipotizzato che ciò fosse dovuto agli eccessivi livelli di ossido nitrico. La proposta di questo studio era di esaminare la interazione tra ambiente redox (lo stato di ossidazione/riduzione di una cellula) e la via della sintesi di ossido nitrico (NOS) sulla funzione cardiaca stimolata da dobutamina in pazienti con SC. I ricercatori hanno ipotizzato che la vitamina C potesse aumentare la risposta inotropica alla dobutamina in un setting di inibizione della sintesi di ossido nitrico (NOS). Undici partecipanti avevano scompenso cardiaco stabile (classe funzionale NYHA II o III) e sono stati studiati dopo essere stati sottoposti a cateterismo cardiaco elettivo. Dieci partecipanti stavano assumendo ACE inibitori e beta bloccanti. Le misure dello studio includevano ECG, pressione arteriosa femorale, pressione VS, e tasso di picco positivo di cambiamento della pressione VS ( $VS + dP/dt$ ) e venivano acquisite durante infusione di veicolante (controllo), dobutamina (tassi di 2.5, 5, e 7.5 mg/kg/min), N-monometil-L-arginina (L-NMMA) — un inibitore della NOS, e la combinazione di L-NMMA, dobutamina, e vitamina C (500mg). Solo la L-NMMA non ha influenzato nessuna delle variabili misurate. La dobutamina (dose media  $5.5 \pm 0.8$  mg/kg/min) ha dato come risultato un aumento medio di  $VS + dP/dt$  di  $25 \pm 5\%$ . Quando combinata con L-NMMA, la dobutamina ha dato come risultato una elevazione maggiormente significativa della pressione arteriosa media e rispetto alla dobutamina da sola, tuttavia la  $VS + dP/dt$  non si era modificata significativamente con la combinazione ( $+203 \pm 46$  mmHg/s versus  $193 \pm 40$  mmHg/s,  $p=NS$ ). Quando si aggiungeva vitamina C alla L-NMMA e alla dobutamina, si otteneva un significativo incremento della  $VS + dP/dt$  ( $+284 \pm 51$  mmHg/s,  $p<0.05$  rispetto alla dobutamina e alla combinazione di dobutamina + L-NMMA). Sebbene tali risultati siano interessanti, i ricercatori non hanno esaminato la combinazione di vitamina C con dobutamina in assenza di L-NMMA, e le differenze tra dobutamina e dobutamina con o senza L-NMMA su  $VS + dP/dt$  non erano significative. E' pertanto difficile provare che la NOS nega l'effetto della vitamina C sulla risposta alla dobutamina con questo disegno di studio.

#### Fonte

Mak S, Overgaard CB, Newton GE. Effect of Vitamin C and L-NMMA on the inotropic response to dobutamine in patients with heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;289:H2424–H2428.

Questo è un altro studio che ha indagato gli effetti della vitamina C sulla risposta alla dobutamina in pazienti con SC. Sono stati arruolati diciannove individui con SC (classe funzionale NYHA II) e 4 settimane trascorse da un IMA. Tutti stavano assumendo ACE inibitori ma non beta bloccanti fino al completamento dello studio. Dieci partecipanti erano nel braccio con vitamina C e 9 nel gruppo controllo, e non vi erano differenze caratteristiche nei due gruppi alla linea basale. Dopo routinaria cateterizzazione cardiaca, sono state completate le misure emodinamiche e meccanoeenergetiche, rilevate dal seno coronarico e dall'arteria coronarica, che includevano: variabili emodinamiche, sequenze pressione-volume, flusso sanguigno del seno coronarico (CSF), e gas ematici. La relazione pressione-volume alla fine della diastole è stata ottenuta durante occlusione della vena cava inferiore. Le fasi di trattamento erano: studio alla linea basale, dobutamina ( $4$  mg/kg/min) per 10 minuti, e dobutamina + vitamina C (2 grammi diluiti in soluzione veicolante) per 10 minuti. Per i controlli, la vitamina C è stata rimpiazzata con veicolo. I partecipanti hanno ricevuto pacing atriale a 90 battiti/min per la durata dello studio. La dobutamina + vitamina C ha aumentato  $+dP/dt$  di un addizionale  $15\% \pm 5$ , e la contrattilità ventricolare sinistra del  $21 \pm 6\%$  rispetto alla dobutamina da sola ( $p<0.05$ ). Questo si è verificato senza modifiche del postcarico arterioso, della pressione tele diastolica del VS, o del volume finale sistole-diastolico. Inoltre, la vitamina C ha causato un ulteriore aumento del  $20\% \pm 4\%$  dello stroke work ( $p<0.05$ ) senza nessun incremento del consumo di energia miocardica rispetto a dobutamina da sola. Si sono notate, inoltre, differenze significative tra vitamina C e gruppo controllo per lo stroke work ( $1.27 \pm 0.18$  joules/battiti vs.  $0.91 \pm 0.13$  joules/battiti,  $p<0.05$ ). Non si sono osservate differenze significative oltre a quello della dobutamina per ciascuna variabile nel gruppo controllo. E' incoraggiante che questi risultati corroborino quelli di precedenti ricercatori (vedi Mak e al, sopra) per  $+dP/dt$  in pazienti con SC meno severo. Inoltre, il fatto che i partecipanti non stessero assumendo betabloccanti porta ad una più chiara valutazione di un beta agonista. Tuttavia, non si sono notate differenze significative tra vitamina C e gruppi controllo per  $+dP/dt$ .

#### Fonte

Shinke T, Shite J, Takaoka, et al. Vitamin C restores the contractile response to dobutamine and improves myocardial efficiency in patients with heart failure after anterior myocardial infarction. Am Heart J 2007;154:645e1–645e8.

### MALATTIA CORONARICA



Questo studio ha esaminato l'uso della vitamina C e di quella E e la loro combinazione sulla aterosclerosi delle carotidi in uomini e donne ad alto rischio con ipercolesterolemia. Dopo un counseling dietetico di 8 settimane, e placebo, i partecipanti (n=520) sono stati randomizzati a 3 anni di placebo, di vitamina E 136 IU, e di vitamina C 250mg, o la loro combinazione due volte al dì. La randomizzazione ha incluso uomini fumatori e non fumatori e donne fumatrici e non fumatrici in post menopausa. Successivamente i partecipanti hanno continuato uno studio open label per altri 3 anni. L'aterosclerosi è stata determinata con ultrasonografia ad alta risoluzione, e la misura di esito primaria era lo spessore intima-media carotideo (IMT) ad ogni punto di tempo del follow-up, che era ogni 6 mesi per 36 mesi, seguiti da una misurazione a 72 mesi. Inoltre, sono state misurate lungo lo studio le concentrazioni di tocoferolo e di F2-isoprostano. L'incremento medio annuale dello IMT dell'arteria carotide comune (CCA) IMT (stimato come una pendenza lineare attraverso ogni punto di tempo) per i partecipanti che non avevano ricevuto supplementi era  $0.0156 \text{ mm/anno} \pm 0.0182$  e  $0.0118 \text{ mm/anno} \pm 0.0136$  nei partecipanti che avevano ricevuto supplementi, un tasso di modifica ridotto del 25% ( $p=0.007$ ). Rispetto alla linea basale, lo CCA-IMT è aumentato dello  $0.0134 \pm 0.016 \text{ mm/anno}$  a 72 mesi nei partecipanti senza supplemento, e dello  $0.0103 \pm 0.014 \text{ mm/anno}$  nei partecipanti con supplemento ( $p=0.007$ ). Quando uomini e donne sono stati analizzati separatamente per paragonare i valori, alla fine dello studio e alla linea basale, dello CCA-IMT, i risultati per gli uomini restavano statisticamente significativi, mentre per le donne non lo erano. Analisi di covarianza hanno confermato queste differenze nei risultati tra uomini e donne nello studio. Interessanti i risultati per componenti singole di supplemento: la vitamina E e la vitamina C non sono state riportate separatamente, in tal modo non è possibile accertare se l'effetto del trattamento fosse dovuto all'uno o ad entrambi gli agenti. Questo studio suggerisce che il trattamento antiossidante con l'uso concomitante di vitamina E e C può rallentare la progressione dell'aterosclerosi misurata dall'outcome surrogato dello CCA-IMT. Non sono chiari i motivi delle differenze notate tra uomini e donne in trattamento, e il risultato dovrebbe essere validato in ulteriori studi.

### Fonte

Salonen RM, Nyyssonen K, Kaikkonen J, et al. Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: The Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study. *Circulation* 2003;107:947–953.

Questo è uno dei primi trial clinici che ha valutato gli effetti della vitamina C sulla malattia cardiovascolare (CVD) da sola e non in combinazione con altri antiossidanti. Il Women's Antioxidant Cardiovascular Study (WACS) era un trial randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, fattoriale  $2 \times 2 \times 2$ , che ha studiato gli effetti della vitamina C (500 mg al dì), della vitamina E (600 IU a giorni alterni), e beta carotene (50 mg a giorni alterni). L'esito primario era una combinazione di morbidità e mortalità CVD, che comprendeva IM, stroke, rivascolarizzazione coronarica, e mortalità cardiovascolare. I partecipanti erano donne (N=8171) sopra i 40 anni con CVD auto-riportata o almeno 3 fattori di rischio cardiovascolare auto-riportati. Dopo la randomizzazione, ai partecipanti sono stati mandati pacchetti contenenti placebo o agenti attivi, e questionari che valutavano l'aderenza (definita come l'assunzione di almeno i 2/3 del farmaco in studio), gli effetti avversi e gli eventi medici. Il tempo di follow-up medio era di 9.4 anni (range 8.3–10.1 anni), e le informazioni su morbidità e mortalità erano complete per il 99% e per il 93% dei partecipanti rispettivamente. La sola differenza nell'aderenza tra vitamina C e placebo si è verificata a 8 anni (70% vs. 67%,  $p=0.01$ ). L'età media era di  $60.6 \pm 8.8$  anni, e il BMI medio era di  $30.3 \pm 6.7$ . Non si è notata nessuna differenza nell'esito primario per color che hanno utilizzato vitamina C (RR 1.02, 95% IC 0.92–1.13,  $p=0.71$ ). I risultati sono stati simili quando corretti per la non-aderenza (RR 0.95, 95% IC 0.83–1.09,  $p=0.47$ ). Vi era un trend non significativo di miglioramento dello stroke ischemico con la vitamina C (RR 0.83, 95% IC 0.66–1.06,  $p=0.13$ ), ma tra componenti single non vi era differenza per la vitamina C. In complesso, questo era uno studio ben disegnato, sebbene gli autori non discutano il potere dello studio quando descrivono la metodologia. Tuttavia, sia il self report di aderenza, sia gli esiti cardiovascolari potrebbero essere soggetti a bias. Per l'ampia taglia del campione e per la concordanza con studi precedenti che hanno mostrato mancanza di beneficio della vitamina C sulla prevenzione primaria e secondaria della CVD, l'entusiasmo per l'uso della vitamina C in questo setting è limitato.

### Fonte

Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, 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.

Per i risultati inconsistenti mostrati con la prevenzione CVD sia per la vitamina E sia per la vitamina C, questo studio, soprannominato Physician Health Study II (PHS II), è stato disegnato per esaminare l'effetto di questi farmaci sulla prevenzione cardiovascolare in uomini a basso rischio di CVD. Si tratta di un trial randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, fattoriale  $2 \times 2 \times 2 \times 2$ , che ha valutato la vitamina C (500 mg al dì), la vitamina E (400 IU a dì alterni), una multivitamina, e il beta carotene (50 mg a dì alterni). I partecipanti facevano parte del primo studio PHS (N=7641), o erano reclutati attraverso lettere di invito (N=7000). L'endpoint primario era composto da IM non fatale, stroke non fatale e mortalità cardiovascolare. La randomizzazione era stratificata basandosi su età, precedente diagnosi di malattia cardiovascolare, e precedente diagnosi di cancro (a blocchi di taglia = 16). I partecipanti hanno ricevuto dei pacchi mensili ogni sei mesi per il primo anno, poi annualmente con questionari che valutavano l'aderenza (definita come assumere almeno 2\*3 dei supplementi di farmaci in studio), gli eventi avversi, il presentarsi di nuovi endpoint, e i fattori di rischio aggiornati. Il follow up medio era di 8 anni, e l'età media dei partecipanti era  $64.3 \pm 9.2$  anni. Il follow up di morbidità e mortalità era 95.3% e 97.7%, rispettivamente. L'aderenza alla fine del follow up era del 71% per la vitamina C e il suo gruppo placebo. Non visono stati effetti della vitamina C sull'endpoint primario. Soprattutto, la vitamina C non ha avuto effetto sulla singola componente dell'endpoint cardiovascolare. L'aggiustamento per la



non-aderenza alla vitamina C non ha modificato i risultati dello studio in maniera significativa (HR 0.98, 95% IC 0.86–1.13,  $p=0.81$ ). Analisi separate del campione con e senza partecipanti con storia di malattia cardiovascolare non hanno dimostrato benefici significativi della vitamina C, pertanto la vitamina C non influenza la prevenzione primaria né quella secondaria della CVD. Complessivamente, questo studio conferma i risultati del WACS. Entrambi gli studi hanno usato lo stesso dosaggio di vitamina C di 500 mg al giorno. E' possibile che siano necessarie dosi più elevate e per tempi più lunghi di trattamento per ottenere protezione CVD; ma gli studi citati non supportano l'uso della vitamina C per la prevenzione della CVD.

#### **Fonte**

Sesso HD, Buring JE., Christen WG, et al. Vitamins C and E in the prevention of cardiovascular disease in men. JAMA 2008;300(18):2123–2133.

**A cura di Patrizia Iaccarino**