

## Antiossidanti: la fine di una speranza

I radicali liberi sono entità instabili, molto reattive, prodotte continuamente nei normali processi metabolici, che agiscono come ossidanti, sono cioè in grado di catturare elettroni da atomi di altre molecole generando reazioni a catena che coinvolgono importanti costituenti cellulari. Radicali liberi vengono anche sintetizzati nella risposta immunitaria come parte dei processi di difesa contro virus e batteri. Per contrastare l'azione dei radicali liberi, l'organismo dispone di meccanismi antiossidanti sia di tipo enzimatico [*superossido dismutasi, catalasi e glutazione perossidasi* (in molti casi selenio-dipendente)] che non-enzimatico (*vitamina E, vitamina C, beta-carotene, flavonoidi*). Gli antiossidanti, verosimilmente, non agiscono in modo indipendente l'uno dall'altro, ma fanno parte di un sistema che si attiva in modi e compartimenti diversi e che si potenzia e completa grazie ad ognuno di essi. Un eccesso di radicali liberi, derivante da uno squilibrio tra produzione e neutralizzazione, determina un danno alle cellule aggredite dalle sostanze ossidanti ("stress ossidativo"). I principali bersagli dell'azione distruttiva dei radicali liberi sono i lipidi che formano le membrane delle cellule e le proteine del loro nucleo centrale, specialmente il DNA dove vengono alterate le informazioni genetiche. A sostegno della teoria che lo "stress ossidativo" può essere alla base dell'insorgenza di tumori, cardiopatie e malattie neurodegenerative come il morbo di Parkinson e di Alzheimer, vi sono dati provenienti dalla ricerca di base e da studi osservazionali. In *vitro*, le vitamine antiossidanti prevengono l'effetto mutageno dei radicali liberi e il danno ossidativo delle strutture lipidiche e nell'animale rallentano la progressione delle lesioni aterosclerotiche. Diversi studi epidemiologici indicano l'esistenza di una stretta relazione tra consumi elevati di frutta, verdura e altri alimenti ricchi di antiossidanti e basso rischio di tumori, malattie cardiovascolari e neurodegenerative. Sulla base di queste premesse sono stati condotti numerosi studi clinici controllati, randomizzati -gli unici che permettono di trasferire con sicurezza nella realtà una ipotesi terapeutica- volti a verificare l'utilità di una supplementazione vitaminica.

### Prevenzione dei tumori

In due studi prospettici in doppio cieco, di grandi dimensioni, l'impiego a lungo termine di alte dosi di beta-carotene (20-30mg/die), da solo o associato alla vitamina A (25.000 UI/die), ha comportato un aumento dei tumori polmonari e della mortalità in soggetti fumatori<sup>1-2</sup>. In un altro studio controllato su vasta scala (n=22.000), della durata di 12 anni, l'integrazione di beta-carotene (50mg a giorni alterni) non ha avuto alcun effetto sull'incidenza di tumori maligni<sup>3</sup>. Una recente metanalisi\* ha preso in esame 14 studi clinici riguardanti l'effetto protettivo delle vitamine antiossidanti sulla comparsa di cinque tipi di tumori gastrointestinali (esofago, stomaco, colon-retto, pancreas e fegato)<sup>4</sup>. Negli oltre 170.000 partecipanti che hanno assunto ogni giorno, per un periodo di 2-4 anni, beta-carotene (15-50mg), vitamina A (1,5-5mg), vitamina C (120-2000mg), vitamina E (30-600 mg) e selenio in varie combinazioni o placebo non è emersa alcuna differenza nella riduzione dei rischi. Le conclusioni sono semplici: l'uso regolare di integratori ad azione antiossidante non previene i tumori gastrointestinali. Non solo. Con l'eccezione del selenio che ha dimostrato un possibile effetto protettivo, inficiato però dalla esiguità e la criticabile impostazione degli studi, le altre vitamine antiossidanti si sono associate ad un aumento significativo della mortalità: per ogni milione di persone esposte si osservano circa 9.000 morti premature. In un ultimo studio, 40.000 donne sane, di età superiore a 45 anni, sono state assegnate tramite randomizzazione a ricevere vitamina E (600 UI di tocoferolo), placebo e aspirina (100mg) oppure placebo da solo. Al termine dei 10 anni di follow up non sono emerse differenze significative nell'incidenza di neoplasie e di eventi cardiovascolari con l'uso di vitamina E rispetto al placebo<sup>5</sup>.

### Prevenzione delle malattie cardiovascolari

I meccanismi attraverso i quali i radicali liberi possono influenzare la formazione della placca aterosclerotica e il processo trombotico sono molteplici. Le indagini sperimentali mostrano come le lipoproteine a bassa densità (LDL), una volta ossidate, danneggiano le membrane endoteliali, favoriscono la secrezione di sostanze che stimolano l'aggregazione piastrinica e l'attività pro-coagulante, inibiscono la produzione di prostaciclina favorendo la vasocostrizione, tutti fenomeni implicati nello sviluppo di una trombosi.

Due studi controllati realizzati su 21.000 pazienti con esiti di malattia vascolare o diabetici ad elevato rischio cardiovascolare, avevano messo seriamente in dubbio l'utilità di un trattamento farmacologico preventivo con vitamina E. Una prima metanalisi realizzata su oltre 51.000 pazienti reclutati nei 4 maggiori trial (compresi i due precedenti), indicava che la vitamina E (300-400mg/die) non è in grado di ridurre la mortalità totale, cardiovascolare, coronarica e l'infarto miocardico non fatale<sup>6</sup>. Una recente metanalisi ha confermato l'assenza di beneficio clinico in prevenzione cardiovascolare legato all'assunzione protratta nel tempo (1,4-12 anni) di vitamina E (50-800UI/die) o beta-carotene (15-50mg/die)<sup>7</sup>. Per arrivare a queste conclusioni sono stati analizzati 7 studi randomizzati con vitamina E (81.200 pazienti complessivi) e 8 con beta-carotene su un totale di 138.000 pazienti. Rispetto al trattamento di controllo, la vitamina E non ha ridotto la mortalità di ogni causa né il rischio di morte cardiovascolare o di ictus, mentre il trattamento con beta-carotene si è associato ad un modesto ma significativo incremento della mortalità totale e ad lieve aumento dei decessi di origine cardiovascolare. Nel 2005, da un'altra metanalisi di 19 trial che hanno coinvolto più di 135.000 pazienti con patologie croniche, è risultato che assumere dosi elevate di vitamina E ( $\geq 400$ UI/die) può aumentare il rischio di morte<sup>8</sup>.

### **Morbo di Alzheimer**

Un recente studio randomizzato ha valutato l'effetto della vitamina E sulla evoluzione della malattia in 769 pazienti anziani con lieve deficit cognitivo. Dopo 3 anni, il trattamento con vitamina E (2.000UI al giorno) non è stato in grado di rallentare la progressione verso il morbo di Alzheimer rispetto al placebo<sup>9</sup>.

### **Degenerazione maculare senile**

In uno studio, 3.640 pazienti (55-80 anni) con degenerazione maculare senile (una malattia che porta a deterioramento della parte centrale della retina e perdita progressiva della visione centrale) sono stati randomizzati a 4 gruppi di trattamento: antiossidanti a dosi da 5 a 15 volte più elevate rispetto all'apporto dietetico raccomandato (vitamina C 500mg, vitamina E 400UI e beta-carotene 15mg); ossido di zinco\*\* (80mg); antiossidanti più zinco oppure placebo<sup>10</sup>. Dopo 5 anni, non è stato osservato alcun beneficio nei pazienti che presentavano la malattia in forma lieve. Quando questi pazienti sono stati esclusi dall'analisi, la probabilità di progressione verso una degenerazione maculare avanzata è stata del 28% con placebo, del 23% con solo antiossidanti, del 22% con solo zinco e del 20% con zinco più antiossidanti.

### **Conclusioni**

I dati epidemiologici mostrano che un aumento dell'assunzione di antiossidanti da fonti naturali, in particolare frutta e verdura, può essere utile nella prevenzione di varie malattie. Gli studi clinici di intervento in cui sono stati somministrati supplementi di vitamine antiossidanti, singolarmente o in associazione, hanno invece prodotto risultati deludenti e non giustificano l'uso generalizzato di quantità di antiossidanti superiori a quelle naturalmente presenti in una dieta "salutare".

\* La metanalisi è una tecnica statistica che permette di combinare i dati di più studi effettuati per rispondere ad uno stesso quesito clinico. Viene utilizzata quando esiste incertezza nella valutazione della efficacia di un trattamento perché i risultati dei singoli studi non sono univoci, oppure per aumentare la precisione della stima dell'effetto.

\*\* Attualmente in Italia non esiste in commercio un prodotto a base di ossido di zinco.

## **A cura del dott. Mauro Miselli**

### **Bibliografia**

1. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330:1029-35. 2. Omenn GS et al. Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1150-55. 3. Hennekens CH et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasm and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1145-9. 4. Bjelakovic G et al. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004; 364:1219-28. 5. Lee IM et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294:56-65. 6. Dagenais GR et al. Beta-carotene, vitamin C, and vitamin E and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2:293-9. 7. Vivekananthan DP et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2003; 361:2017-23. 8. Miller ER et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142:37-46. 9. Petersen RC et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352:2379-88. 10. Age-related Eye Disease Study Research Group (AREDS). A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamin C and E, beta-carotene, and zinc for aged-related macular degeneration and vision loss. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1417-36.