

Omega-3 per ridurre il rischio cardiovascolare nel paziente infartuato: mito o realtà?

Introduzione

L'osservazione epidemiologica della bassa incidenza di eventi cardiovascolari di tipo ischemico nelle popolazioni eschimesi con elevato apporto di pesce nella dieta¹, i dati favorevoli sugli effetti degli omega-3 sul profilo lipidico, ed in particolare sui livelli plasmatici dei trigliceridi², associati ai risultati di vari studi che suggerivano la capacità di queste sostanze di influenzare positivamente la prognosi cardiovascolare³, hanno sempre garantito loro un grande fascino. Per tali ragioni e per la completa assenza di effetti collaterali sono stati subito accettati come ausili preziosi per la prevenzione cardiovascolare. In questo contesto, la necessità di rimanere nella medicina basata sulle evidenze ha costretto i medici al compito non facile di contenerne l'impiego nell'ambito della prevenzione del reinfarto, in accordo con le regole di

rimborsabilità del Servizio Sanitario Nazionale. Evidentemente, lo stesso fascino hanno subito i ricercatori che hanno realizzato prima delle metanalisi e, del tutto recentemente, un grande studio clinico di intervento per esplorare la possibilità di estendere i benefici ottenuti nel post-infarto ad altre condizioni cliniche che comportano un'alta probabilità di eventi cardiovascolari.

Più recentemente i risultati di alcune metanalisi condotte su studi clinici di intervento realizzati con omega-3, hanno suggerito che la somministrazione di queste sostanze non modifica la prognosi cardiovascolare neanche nei pazienti con pregresso infarto del miocardio. In particolare, hanno suscitato interes-

se due lavori di Rizos e coll^{4,5}, che hanno esaminato 17 studi clinici condotti con gli omega-3 nella prevenzione cardiovascolare ed hanno concluso che l'aggiunta di questo tipo di farmaci alla migliore terapia possibile non migliora la prognosi cardiovascolare. Diviene pertanto cruciale un'analisi a 360 gradi della letteratura su questo tema al fine di stabilire l'atteggiamento più corretto per il clinico.

Gli omega-3

Includiamo in questa definizione gli acidi grassi polinsaturi a lunga catena n-3 (n-3 PUFA) (figura 1). L'acido alfa linoleico (ALA) è un PUFA di derivazione vegetale (semi, noci e loro oli) che l'uomo non è in grado

Trimarco B. *The omega-3 fatty acids for cardiovascular risk reduction in patients with previous myocardial infarction: myth or reality?*. Trends Med 2013; 13(3):49-59.

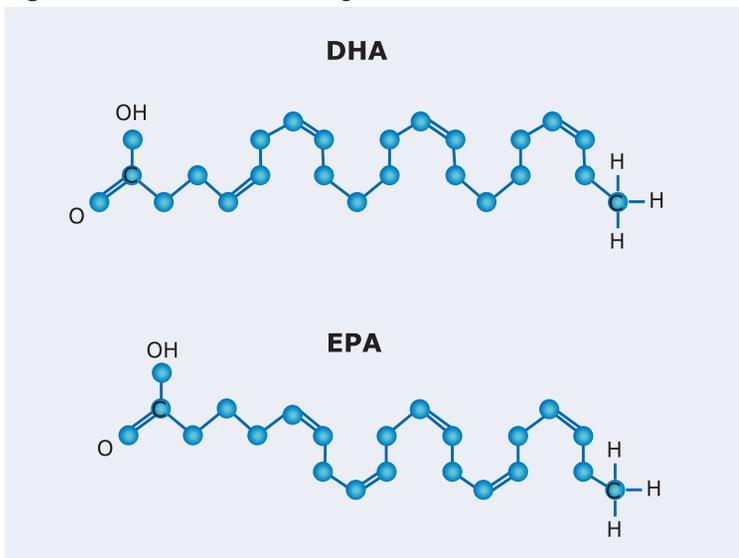
©2013 Pharma Project Group srl.
ISSN: 1594-2848



Bruno Trimarco

Direttore Cattedra e Divisione di
Cardiologia, Università Federico II,
Napoli

Figura 1. Struttura chimica degli n-3 PUFA.



di sintetizzare e deve essere necessariamente introdotto con la dieta. Sebbene alcuni studi osservazionali suggeriscano un'azione favorevole di questa sostanza su alcuni fattori di rischio cardiovascolare, le evidenze derivate da studi di intervento non sostengono ancora una tale conclusione⁶⁻¹¹. Anche la capacità di trasformare quest'acido in altri tipi di omega-3 è poco sviluppata nell'uomo, soprattutto nel sesso maschile, per cui gli omega-3 di origine vegetale, pur avendo costi di produzione più bassi, non possono sostituire quelli di origine animale.

Gli omega-3 contenuti nel pesce sono prevalentemente l'acido eicosapentaenoico (EPA) ed il docosaesaenoico (DHA), mentre l'acido docosapentaenoico (DPA) è contenuto in minore quantità negli alimenti a base di pesce¹² ma può essere sintetizzato a partire dall'EPA. Anche in questo caso sono stati descritti importanti effetti biologici¹² ma ci sono poche evidenze cliniche sulla capacità del DPA di influenzare positivamente il rischio cardiovascolare¹³⁻¹⁵. Pertanto l'interesse per l'impiego degli omega-3 nella prevenzione cardiovascolare ha riguardato principalmente l'EPA ed il DHA, con estensione generica alla classe degli omega-3.

Gli studi clinici in pazienti con infarto del miocardio

La capacità degli omega-3 di svolgere un ruolo protettivo nella prevenzione secondaria della malattia coronarica è stata dimostrata inizialmente nello Studio Diet and Reinfarction Trial¹⁶. Si tratta di uno studio randomizzato, controllato con un disegno fattoriale teso a va-

lutare gli effetti di un intervento dietetico in pazienti con recente infarto del miocardio. In particolare 2033 soggetti di sesso maschile sono stati randomizzati a ricevere delle indicazioni per seguire uno di tre diversi regimi dietetici: A) una riduzione dell'apporto di grassi e un incremento del rapporto grassi polinsaturi/saturi, B) un aumento dell'apporto dietetico di grassi di pesce; C) un aumento dell'apporto di fibre da cereali. Il primo suggerimento non ha comportato alcuna variazione della mortalità, forse perché la riduzione della colesterolemia che ne è derivata è risultata particolarmente modesta (3-4%). I soggetti randomizzati al suggerimento di potenziare l'apporto di pesce con la dieta hanno mostrato invece una riduzione della mortalità per tutte le cause pari al 29% rispetto al gruppo di controllo. Questa variazione è risultata statisticamente significativa anche quando si è tenuto conto di dieci possibili fattori confondenti. Nel gruppo cui è stato suggerito un aumento dell'apporto dietetico di fibre non è stato rilevato alcun effetto positivo sulla mortalità totale. Al termine dei due anni di follow-up l'incidenza del reinfarto non è risultata diversa nei tre gruppi di intervento rispetto al gruppo di controllo.

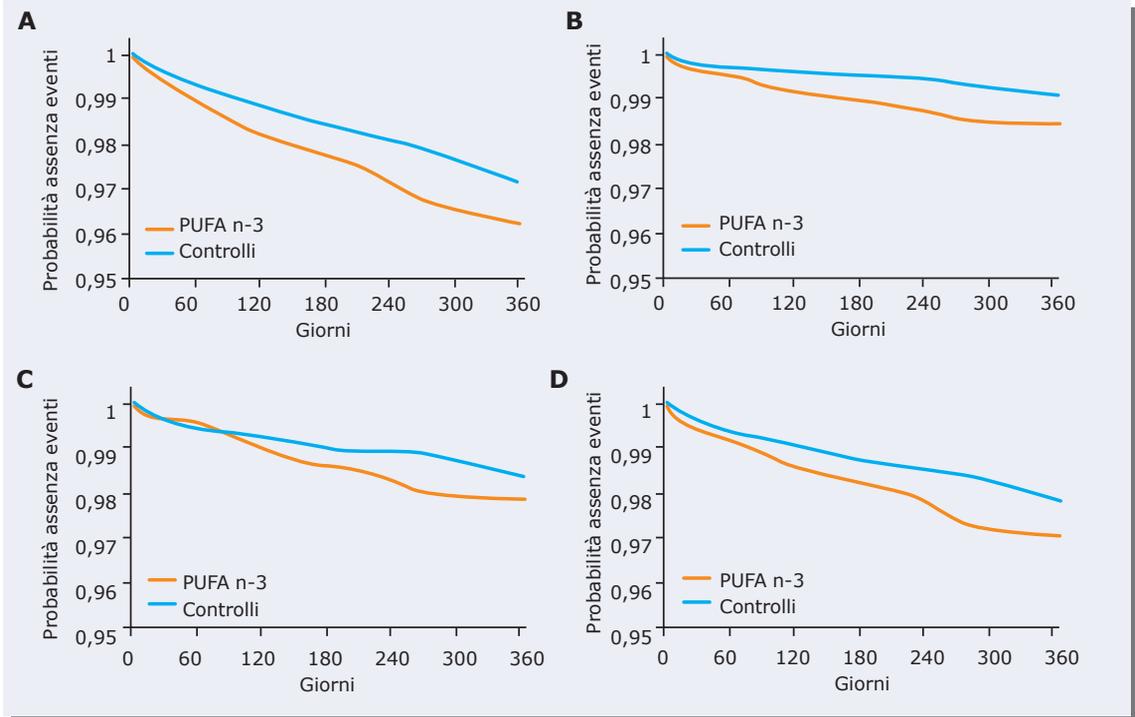
Una riduzione della mortalità nel gruppo trattato con omega-3 è stata dimostrata anche in due grandi studi osservazionali, Health Professional Study¹⁷ e US Physicians' Health Study¹⁸. Inoltre, una stretta relazione inversa tra apporto dietetico di pesce e rischio coronarico è stata dimostrata nello Zutphen Study¹⁹, nei 30 anni di follow-up del Western Electric Study²⁰, la coorte osservazionale del Multiple Risk Factor Intervention Trial²¹, e

l'Honolulu Heart Program²².

Il primo studio clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo che ha valutato gli effetti protettivi degli omega-3 di derivazione animale (EPA e DHA) e vegetale (ALA) in pazienti con infarto del miocardio in fase acuta è stato The Indian Experiment of Infarct Survival²³ condotto su circa 400 pazienti divisi in base ad una tabella di randomizzazione in 3 gruppi. Entrambi i gruppi che hanno ricevuto il supplemento con capsule di olio di pesce o di olio vegetale hanno dimostrato una significativa riduzione di mortalità e di eventi coronarici (dal 22 all'11 %) rispetto a quello assegnato alla sola dieta ipolipidica.

Partendo, quindi dall'osservazione che un modesto incremento dell'apporto dietetico di pesce (due o tre porzioni per settimana), o la somministrazione di capsule contenenti omega-3 può ridurre la mortalità in soggetti con recente infarto del miocardio, e considerando che questo effetto potrebbe ipoteticamente essere attribuito all'accresciuto apporto di omega-3, i ricercatori del Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico hanno disegnato e realizzato il trial GISSI-Prevenzione³. In particolare, dall'ottobre del 1993 al settembre del 1995 hanno arruolato 11.324 pazienti che avevano avuto un infarto del miocardio da non più di 15 giorni nel 50%, e da non più di 3 mesi per il 90% dei casi, e li hanno randomizzati a ricevere ogni giorno 1 capsula di gelatina contenente 850-882 mg di EPA e DHA in forma di estere etilico con un rapporto medio di 1,2:1, associata a 300 mg di vitamina E, somministrata come una capsula di alpha-tocoferolo

Figura 2. Effetti degli omega 3 sulla mortalità totale (A), sulla morte improvvisa (B), sulla mortalità coronarica (CHD) (C) e sulla mortalità cardiovascolare (D).



(N=2.830), oppure uno solo dei due trattamenti attivi associato ad una capsula di placebo (omega-3: N=2.836, Vitamina E: N=2.830), o, infine, gruppo di controllo (N=2.828) per 3,5 anni. È interessante sottolineare che questa dose di omega-3, molto diversa dai 3 g e più al giorno ordinariamente impiegati per ridurre la trigliceridemia, corrisponde all'apporto giornaliero di queste sostanze ottenibile con una dieta contenente 100 g di pesce al giorno.

L'end-point combinato, che include la morte per tutte le cause, l'infarto miocardico e l'ictus non fatale, mostra una riduzione del 15%, che risulta statisticamente significativa, nel gruppo trattato con omega-3 (figura 2). Nello stesso gruppo, i singoli componenti dell'end-point principale mostrano una riduzione del 20% per la mortalità totale, del 30% per la morte cardiovascolare e del 45% per la

morte improvvisa, tutte statisticamente significative già dopo circa 3 mesi di trattamento. Risultati sostanzialmente analoghi sono stati ottenuti nel gruppo in trattamento combinato con omega-3 e vitamina E, ma l'aggiunta di quest'ultima terapia non sembra modificare l'effetto degli omega-3. L'analisi dell'andamento dei parametri biomolecolari dimostra solo una modesta riduzione della trigliceridemia, che per altro raggiunge il livello di significatività statistica nei gruppi trattati con omega-3. Un'analisi dell'andamento temporale degli eventi²⁴ ha documentato la precocità dell'effetto preventivo nei confronti della morte improvvisa e della mortalità totale consentendo qualche speculazione sulla patogenesi di questo fenomeno. È opportuno anche sottolineare che l'effetto farmacologico dell'aggiunta di omega-3 si somma a quello di una dieta che già al-

l'arruolamento prevedeva la presenza di almeno una porzione di pesce la settimana nel 73% dei pazienti di tutti i gruppi di studio. Questa percentuale sale all'87% a 42 mesi di follow-up, dimostrando che il beneficio dell'aggiunta di omega-3 è evidente anche in una popolazione con un apporto regolare di pesce con la dieta. Inoltre, l'osservazione che oltre il 90% dei pazienti arruolati assumeva terapia con antiaggreganti piastinici e circa il 50% terapia ipocolesterolemizzante con statine, suggerisce che l'effetto degli omega-3 sia aggiuntivo a quello di queste due classi di farmaci. Questa conclusione sembra rafforzata, per quanto riguarda le statine, dalla mancata riduzione della colesterolemia nei due gruppi trattati con omega-3, che sembra indicare un meccanismo d'azione di questi ultimi indipendente dall'effetto di riduzione della concentrazione sierica del

colesterolo LDL, tipica delle statine.

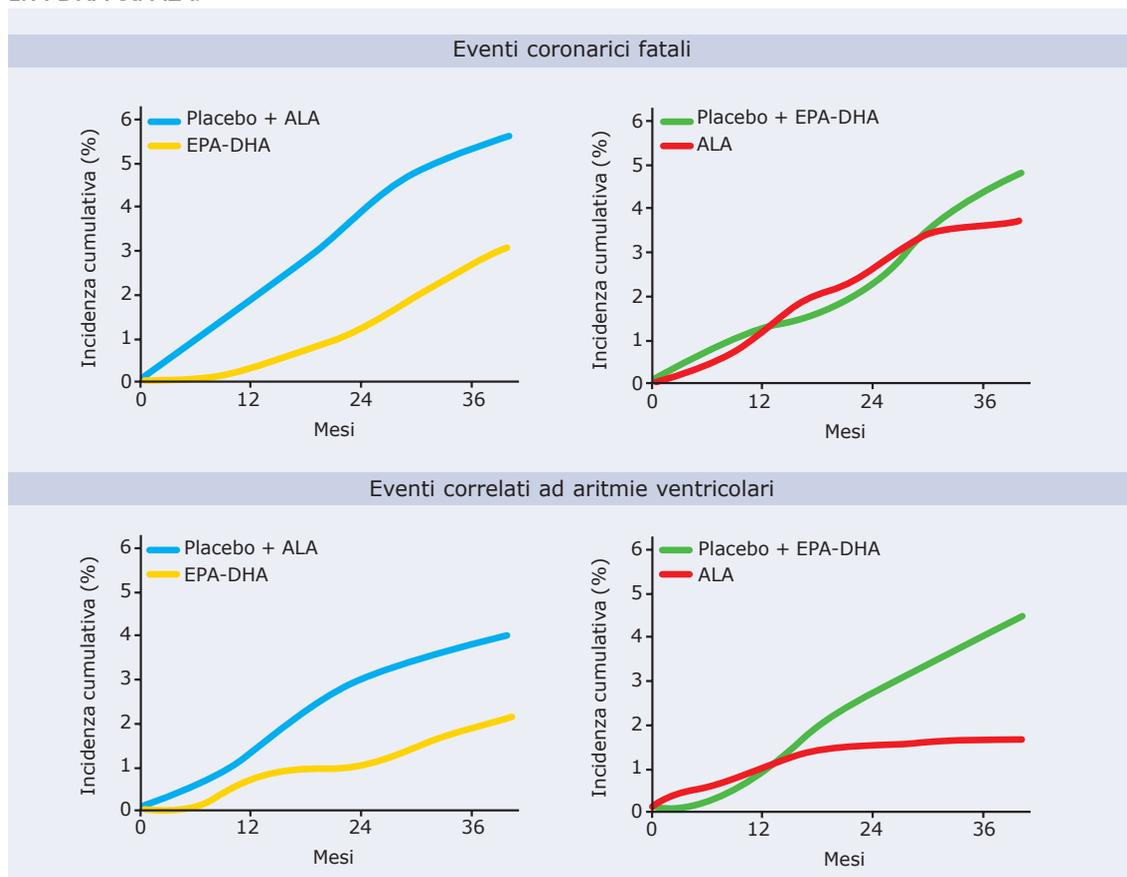
Questa visione è stata messa in dubbio da Nilsen e coll²⁵ che ipotizzano che proprio l'alta percentuale di utilizzo delle statine possa aver prevenuto la dimostrazione di un effetto favorevole del trattamento giornaliero con 4 g di omega-3, che pure determina un miglioramento del profilo lipidico, in uno studio randomizzato doppio cieco contro un olio di mais, condotto in circa 300 pazienti con recente infarto del miocardio seguiti per un periodo medio di 1,5 anni. Per la verità, più che l'alta percentuale di pazienti che ricevono terapia con statine ed antiaggreganti, ciò che colpisce in questo studio è la bassa nume-

rosità della popolazione in studio che sembra prevenire la possibilità di dimostrare qualunque differenza nel numero di eventi. Infatti, in primo luogo, nei metodi non viene illustrato come sia stata calcolata la dimensione del campione per ottenere una potenza statistica adeguata; in secondo luogo la numerosità degli eventi è così bassa da impedire l'apprezzamento di qualunque differenza, anche a prescindere dalla significatività statistica.

La scarsa numerosità della popolazione in studio viene riconosciuta da Galan e coll., insieme con la bassa dose di omega-3 somministrata e la tipologia di pazienti arruolati, tra le limitazioni dello studio SU.FOL.

OM3²⁶. Questi Autori hanno arruolato 2.501 pazienti, di cui solo il 45% con reperto anamnestico di infarto del miocardio, e li hanno randomizzati a ricevere ogni giorno una capsula contenente 560 gamma di 5-metiltetraidrofolato, o 3 mg di vitamina B-6, o 20 gamma di Vitamina B-12, o placebo; ed 1 capsula contenente 600 mg di EPA e DHA in un rapporto di 2:1 o placebo per un periodo medio di 4,7 anni, senza dimostrare alcuna differenza della prognosi cardiovascolare tra i diversi gruppi di trattamento. Il problema della bassa dose di omega-3 sembra ritornare anche nell'Alpha Omega Trial⁸, uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo

Figura 3. Curve di Kaplan-Meier per eventi primari e secondari in pazienti diabetici che assumevano EPA-DHA ed ALA.



che ha arruolato circa 5000 pazienti, di età compresa tra i 60 e gli 80 anni, con una reperto anamnestico di infarto del miocardio occorso fino a 10 anni prima (in media 4 anni). Lo studio ha previsto la randomizzazione a ricevere per 40 mesi una di 4 diverse margarine:

- 1) margarina placebo, cioè senza aggiunta di omega-3;
- 2) margarina con l'aggiunta di circa 400 mg al giorno di EPA-DHA, in un rapporto 3:2;
- 3) margarina con 2 g di ALA al giorno;
- 4) margarina contenente una combinazione di EPA, DHA ed ALA.

Gli Autori attribuiscono il mancato riscontro di differenze significative nell'incidenza di eventi cardiovascolari al basso dosaggio di omega-3 somministrato. Tuttavia lo studio fornisce lo spunto per interessanti considerazioni a supporto di un effetto protettivo di queste sostanze. Va considerato infatti che la popolazione arruolata aveva un rischio cardiovascolare sicuramente più basso di quella del GISSI Trial e del GISSI HF, lo studio che ha dimostrato la capacità degli omega-3 di ridurre la morte e gli eventi cardiovascolari nei pazienti con insufficienza cardiaca, sia per le caratteristiche cliniche (infarto del miocardio lontano nel tempo) che per la contemporanea terapia con antitrombotici (97,5%), statine (86%) ed antiipertensivi (89,7%).

Tuttavia, dall'analisi dei sottogruppi emergono due osservazioni che sembrano corroborare la responsabilità di *entrambi i fattori considerati: bassa dose e basso rischio*. La prima considerazione riguarda il comportamento degli eventi cardiovascolari nelle donne che hanno ricevuto l'ag-

giunta di ALA. In linea con la maggiore capacità del sesso femminile di trasformare ALA in EPA²⁷, le donne presentano una riduzione dell'end-point primario rispetto al placebo del 27% che, anche se non raggiunge la significatività statistica ($P < 0.07$), è certamente diversa dal punto di vista clinico rispetto al 9% riscontrato nell'intero gruppo ALA. L'importanza del livello di rischio cardiovascolare di partenza viene invece sostenuta dall'osservazione che nei pazienti con diabete mellito, che hanno certamente un'alta probabilità di sviluppare eventi aritmici e morte improvvisa^{28,29}, il supplemento di EPA e DHA dimezza il rischio di morte coronarica e di eventi aritmici rispetto alla restante popolazione di diabetici (**figura 3**).

Di grande interesse è anche lo studio OMEGA³⁰ un trial randomizzato, controllato con placebo volto a valutare la riduzione della morte improvvisa indotta dall'aggiunta di omega-3 (1 capsula gelatinosa contenente 460 mg di EPA e 380 di DHA al giorno per 12 mesi) in un campione di circa 3.800 pazienti con infarto del miocardio, STEMI o non STEMI, occorso da 3 a 14 giorni prima dell'arruolamento, trattati secondo le indicazioni delle linee guida internazionali. In particolare, 80% dei pazienti è stato rivascolarizzato prevalentemente mediante angioplastica e solo in minima parte mediante trombolisi, 94% riceve terapia con beta-bloccanti, statine ed acido acetilsalicilico, 89% con ACE-inibitori e clopidogrel. Tuttavia, i risultati dello studio, che non dimostrano nessuna riduzione della morte improvvisa né degli eventi cardiovascolari, non consentono di stabilire che quando l'infartuato è stato rivascolarizzato e trattato secon-

do le attuali linee guida è possibile rinunciare agli omega-3, perché il potere statistico dello studio era stato calcolato con un'aspettativa di un'incidenza di eventi cardiovascolari più elevata di quella verificata nella realtà. Per tale ragione gli Autori concludono: *“che il potere statistico inadeguato dello studio OMEGA suggerisce la necessità di studi più ampi con un più lungo follow-up per chiarire definitivamente se gli omega-3 sono in grado di migliorare la prognosi cardiovascolare di soggetti che hanno presentato un infarto del miocardio e sono stati trattati al meglio delle attuali linee guida”*.

In definitiva, gli studi realizzati con un'adeguata dimensione di popolazione dimostrano che l'aggiunta di 1 g di omega-3 alla migliore terapia possibile consente di ridurre la morte improvvisa in pazienti con infarto del miocardio in maniera tanto più efficace quanto più alto è il loro rischio cardiovascolare. Queste conclusioni sono suffragate dai risultati di numerose metanalisi³¹⁻³³ di trial clinici randomizzati condotti su pazienti cardiopatici che dimostrano che l'aggiunta di EPA e DHA riduce la morte improvvisa e gli eventi coronarici.

Studi clinici in pazienti ad alto rischio

L'importante miglioramento della prognosi cardiovascolare osservato nei pazienti con infarto del miocardio trattati con aggiunta di 1 g di omega-3 al giorno, ha spinto a valutare l'ipotesi che tale terapia possa essere utile anche a pazienti egualmente ad alto rischio cardiovascolare ma in conseguenza di altre patologie. In particolare, possiamo distinguere due tipi di studi: quelli su piccoli numeri di soggetti volti a valutare gli effetti

degli omega-3 su alterazioni strutturali o funzionali, e quelli su popolazioni più ampie condotti con l'obiettivo di esplorare l'ipotesi che l'aggiunta di omega-3 possa ridurre la morte improvvisa e gli eventi cardiovascolari.

Nel primo gruppo vanno considerati quello di Sacks et al³⁴, condotto su circa 60 pazienti con l'obiettivo di documentare la regressione dell'aterosclerosi a livello carotideo, quello di von Schacky et al³⁵, che ha arruolato 223 pazienti e mira alla regressione dell'aterosclerosi coronarica, ed altri, con analoghe dimensioni della popolazione in studio, volti a definire l'effetto antiaritmico degli omega-3 in pazienti portatori di ICD^{36,37}. Tutti questi studi, ovviamente non consentono conclusioni sulla capacità degli omega-3 di modificare l'incidenza di eventi cardiovascolari (**tabella 1**).

Discorso diverso va fatto per i grandi studi condotti su diverse migliaia di pazienti con diverse caratteristiche cliniche allo scopo di documentare la capacità degli omega-3 di ridurre la morte improvvisa, gli eventi cardiovascolari e la mortalità cardiovascolare in più di 3000 pazienti con angina pectoris³⁸, in 15000 pazienti con ipercolesterolemia³⁹, in 7000 pazienti con scompenso cardiaco⁴⁰, in 12500 pazienti con disglucemia⁴¹ o, infine, in 12500 pazienti ad alto rischio cardiovascolare⁴² (**tabella 2**). Quest'ultimo studio parte dall'osservazione che l'aggiunta di omega-3 alla terapia di pazienti con pregresso infarto del miocardio riduce la mortalità coronarica, soprattutto la morte improvvisa, e valuta la possibilità che lo stesso espediente terapeutico possa svolgere un effetto favorevole anche in pazienti con fattori di

rischio multipli o vasculopatia aterosclerotica, ma senza storia di infarto del miocardio. A questo scopo ha arruolato, attraverso 860 medici di famiglia, 12513 pazienti randomizzati, con uno schema 1:1, a ricevere ogni giorno 1 g di omega-3 o placebo per un periodo medio di 5 anni. L'inclusione prevedeva la presenza di almeno uno dei seguenti criteri: quattro fattori di rischio cardiovascolare o un fattore più il diabete mellito, o evidenza clinica di malattia aterosclerotica vascolare, o, infine, qualunque altra condizione che, secondo la valutazione del medico curante determina un rischio cardiovascolare globale elevato. All'inizio dello studio l'end-point primario di efficacia è stato costituito dall'insieme di morte, infarto del miocardio o ictus non fatale. Dopo un anno di follow-up il riscontro di un'incidenza di eventi inferiore all'attesa (1,4 invece di 2%) ha suggerito di modificare l'obiettivo primario considerando solo la morte per tutte le cause o l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari. L'end-point primario è stato raggiunto nel 11,7% nel gruppo omega-3 e 11,9% nel gruppo placebo (n.s.). L'unica differenza statisticamente significativa riscontrata tra i 2 gruppi è risultata la frequenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (1,5% nel gruppo omega-3 e 2,3% nel gruppo placebo, $p < 0,02$). Nell'analisi pre-specificata dei sottogruppi vi è un'interazione tra l'efficacia degli omega-3 ed il sesso, con un'incidenza di eventi più bassa nelle donne, in cui gli omega-3 determinano una riduzione del 18% dell'incidenza di eventi rispetto al placebo ($p < 0,04$). Questa significatività statistica non consente delle conclusioni clini-

che, perché non riguardando l'end-point primario non si può escludere che sia dovuta esclusivamente al caso.

Presi insieme i risultati di questi studi dimostrano coerentemente che in popolazioni diverse da pazienti con infarto acuto o scompenso cardiaco non si riesce a dimostrare un effetto favorevole degli omega-3 sulla prognosi cardiovascolare.

Conclusioni

La discrepanza tra i risultati degli studi condotti nei pazienti con infarto del miocardio e dotati di un sufficiente potere statistico, che dimostrano un effetto positivo degli omega-3 sulla prognosi cardiovascolare, e quelli condotti in pazienti sempre ad alto rischio cardiovascolare ma senza reperto anamnestico di infarto del miocardio, che non riescono ad individuare alcun effetto degli omega-3 sugli eventi cardiovascolari, è stata recentemente interpretata in maniera unitaria come un'evidenza contro un ruolo degli omega-3 nella prognosi cardiovascolare. Questa conclusione è stata certamente influenzata dalle numerose metanalisi che hanno messo insieme studi condotti su popolazioni con patologie diverse, ritenendo che se una sostanza è in grado di influenzare la prognosi cardiovascolare questo non può dipendere dal tipo di patologia che determina il rischio cardiovascolare, e non sono riuscite a rilevare differenze significative nella prognosi dei pazienti trattati con omega-3 rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo inerte. Eppure anche per farmaci sicuramente efficaci, quali gli ACE-inibitori, esistono osservazioni di effetti discrepanti sullo stesso evento patologico a seconda

Tabella 1. Studi condotti su piccoli numeri.

Autore (anno)	Età media	Omega-3 (g/d)	EPA (g/d)	DHA (g/d)	Controlli	Durata (anni)	Indicazione	Trattati/Controlli	End point
Sacks (1995)	62	6	2.9	1.9	Placebo (olio d'oliva)	2.3	Prevenzione secondaria	31/28	Mortalità totale, mortalità cardiaca, infarto del miocardio; ictus
Leng (1998)	66	0.27	0.27	0	Placebo (olio di semi di girasole)	2	Prevenzione secondaria	60/60	Mortalità totale; mortalità cardiaca; infarto del miocardio; ictus
von Schacky (1999)	58	3.3 (3 mo) 1.7 (21 mo)			Placebo (acidi grassi non marini)	2	Prevenzione secondaria	112/111	Mortalità totale; mortalità cardiaca; infarto del miocardio; ictus
Leaf (2005)	65	2.6			Placebo (olio d'oliva)	2	ICD	200/202	Mortalità totale; mortalità cardiaca
Raith (2005)	63	1.8	0.76	0.54	Placebo (olio d'oliva)	2	ICD	100/100	Mortalità totale; mortalità cardiaca; morte cardiaca improvvisa; infarto del miocardio
Brouwer (2006)	61	0.96	0.46	0.34	Placebo (olio di semi di girasole)	1	ICD	273/273	Mortalità totale; mortalità cardiaca; infarto del miocardio
Svensson (2006)	67	1.7	0.77	0.64	Placebo (olio d'oliva)	2	Prevenzione secondaria / emodialisi	103/103	Mortalità totale; infarto del miocardio; ictus
Garbagnati (2009)	65	0.5	0.25	0.25	Placebo	1	Prevenzione secondaria	20/18	Mortalità totale
Einvik (2010)	70	2.4	1.18	0.84	Placebo (olio di mais)	6.2	Prevenzione primaria/secondaria	282/281	Mortalità totale; morte cardiaca improvvisa

Tabella 2. Studi condotti su grandi numeri.

Autore (anno)	Età media	Omega-3 (g/d)	EPA (g/d)	DHA (g/d)	Controlli	Durata (anni)	Indicazione	Trattati/Controlli	End point
Burr (2003)	61	0.34 (D), 0.86 (S)	0.51 (S)	0.35 (S)	Dieta senza olio di pesce	5	Prevenzione secondaria	1571/1543	Mortalità totale; mortalità cardiaca; morte cardiaca improvvisa
Yokoyama (2007)	61	1.8	1.8	0	Terapia	4.6 standard	Prevenzione primaria/secondaria	7503/7478 (1823/1841)	Mortalità totale; mortalità cardiaca; morte cardiaca improvvisa, infarto del miocardio; ictus
Tavazzi (2008)	67	1	0.4	0.48	Placebo	3.9	Prevenzione primaria/secondaria	3494/3481	Mortalità totale; mortalità cardiaca; morte cardiaca improvvisa; infarto del miocardio; ictus
Bosch (2012)	64	1	0.47	0.38	Placebo (olio d'oliva)	6.2	Prevenzione primaria/secondaria	6281/6255	Mortalità totale; mortalità cardiaca; infarto del miocardio; ictus

della tipologia di pazienti studiata. Infatti, nello studio HOPE la somministrazione di un ACE-inibitore, il ramipril, è in grado di ridurre la nuova diagnosi di diabete mellito in soggetti ad alto rischio per la presenza di malattie cardiovascolari⁴³. Ma lo stesso farmaco nello studio DREAM⁴⁴, che ha arruolato soggetti con intolleranza glicidica o alterata glicemia a digiuno ma esenti da malattie cardiovascolari, pur impiegato alla stessa dose non è riuscito a ridurre l'insorgenza di nuovo diabete. La spiegazione di questa differenza di effetto sta verosimilmente nel diverso meccanismo patogenetico dell'insulino-resistenza nelle due popolazioni. Infatti mentre nei pazienti con patologie cardiovascolari è ben dimostrato il ruolo dell'aumento del tono del sistema renina-angiotensina nella genesi della ridotta sensibilità all'azione metabolica dell'insulina, altrettanto non può dirsi per l'insulino-resistenza del paziente con diglicemia. Diventa allora cruciale approfondire il meccanismo degli omega-3 nella prevenzione cardiovascolare. L'effetto favorevole di queste sostanze negli studi GISSI-Prevenzione³ e GISSI-HF⁴⁰ consiste in una riduzione della morte improvvisa da cause cardiache, suggerendo l'ipotesi che gli omega-3 agiscano in pazienti particolarmente prone a sviluppare aritmie ventricolari. La possibilità che gli omega-3 possano prevenire le aritmie

ventricolari fatali indotte dall'ischemia è stata corroborata molti anni fa da Gubjarnason⁴⁵ in un modello di cuore isolato e perfuso di ratti nutriti per mese con olio di pesce. Nello stesso studio è stato anche dimostrato che solo gli omega-3 sono in grado di offrire una protezione totale dalle aritmie ventricolari indotte dalla legatura di una coronaria. Successivamente Billman⁴⁶ ha confermato questa capacità degli omega-3 in vivo dimostrando in cani con infarto miocardico indotto da legatura del ramo discendente anteriore della coronaria sinistra che un'infusione di omega-3 è in grado di prevenire quasi completamente la fibrillazione ventricolare che insorge quando, durante esercizio fisico, si occlude il ramo circonflesso della stessa coronaria. Questo effetto sembra essere mediato da un'azione degli omega-3 sui canali ionici della membrana plasmatica delle cellule cardiache, caratterizzata da una iperpolarizzazione della membrana stessa con aumento del potenziale diastolico trans-membranario che sposta la soglia per l'apertura dei canali del sodio verso un valore di potenziale più positivo, che quindi richiede una stimolazione più intensa per indurre il potenziale d'azione.

Il trattamento con omega-3 migliora l'emodinamica vascolare e cardiaca influenzando positivamente la funzione endoteliale, la regolazione del tono del sistema nervoso autonomo, l'infiammazione, l'equilibrio

trombotico e le aritmie. Studi sperimentali confermano multipli e rilevanti effetti degli omega-3 a livello molecolare, con conseguenze favorevoli sull'equilibrio ionico delle membrane cellulari. Queste osservazioni giustificano i risultati favorevoli ottenuti nei grandi studi di intervento condotti in pazienti con infarto del miocardio e spingono a cercare altre patologie che possano giovare delle proprietà terapeutiche degli omega-3.

In definitiva, anche nel contesto attuale, in cui i farmaci usati nel paziente infartuato (antitrombotici, statine, ACE-inibitori, ecc.) hanno ridotto l'incidenza delle complicanze dell'infarto rispetto agli anni a cui si riferiscono alcuni studi su omega 3 e post-infarto, nessun trattamento raccomandato in prevenzione secondaria (ad eccezione di omega 3 e ICD) si è dimostrato capace di ridurre l'incidenza della morte improvvisa nel paziente infartuato.

La morte improvvisa rimane quindi un need terapeutico irrisolto e l'uso degli Omega 3, come indicato dagli studi clinici, consente i risultati migliori iniziando il trattamento nel periodo immediatamente successivo all'infarto, ponendo così le basi per ottenere l'importante obiettivo di fare prevenzione nei confronti della morte improvvisa proprio nel lasso di tempo in cui i pazienti con infarto recente sono maggiormente a rischio di incorrere in questa complicanza⁴⁷. **TiM**

Bibliografia

1. **Kromhout D.** n-3 fatty acids and coronary heart disease Epidemiology from Eskimos to Western populations. *Nutrition Bulletin* 1990; 15:93-102.
2. **Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al.** Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:724-730.
3. **Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto**

- miocardico.** Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354:447-455.
4. **Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al.** Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 308:1024-1033.
 5. **Rizos EC, Elisaf MS.** Current evidence and future perspectives of omega-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of cardiovascular disease. *Eur J Pharmacol*. 2013;706:1-3.
 6. **United States. Dept. of Health and Human Services., United States. Dept. of Agriculture., United States. Dietary Guidelines Advisory Committee.** Dietary guidelines for Americans, 2010. 7th ed. Washington, D.C.: G.P.O.; 2010.
 7. **Brouwer IA, Katan MB, Zock PL.** Dietary α -Linolenic Acid Is Associated with Reduced Risk of Fatal Coronary Heart Disease, but Increased Prostate Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Journal of Nutrition* 2004; 134:919-922.
 8. **Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM.** n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2010;363:2015-26.
 9. **Mente A, De Koning L, Shannon HS, et al.** A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169:659-669.
 10. **Mozaffarian D.** Does alpha-linolenic acid intake reduce the risk of coronary heart disease? A review of the evidence. *Altern Ther Health Med* 2005; 11:24-30; quiz 1, 79.
 11. **Wang C, Harris WS, Chung M, et al.** n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not α -linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: A systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:5-17.
 12. **Kaur G, Cameron-Smith D, Garg M, et al.** Docosapentaenoic acid (22:5n-3): A review of its biological effects. *Prog Lipid Res* 2011; 50:28-34.
 13. **Sun Q, Ma J, Campos H, et al.** Blood concentrations of individual long-chain n-3 fatty acids and risk of nonfatal myocardial infarction. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:216-223.
 14. **Rissanen T, Voutilainen S, Nyssonen K, et al.** Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* 2000; 102:2677-2679.
 15. **Oda E, Hatada K, Katoh K, et al.** A case-control pilot study on n-3 polyunsaturated fatty acid as a negative risk factor for myocardial infarction. *Int Heart J* 2005; 46:583-591.
 16. **Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al.** Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2:757-761.
 17. **Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, et al.** Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995; 332:977-982.
 18. **Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al.** Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279:23-28.
 19. **Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C.** The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312:1205-1209.
 20. **Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, et al.** Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336:1046-1053.
 21. **Dolecek TA.** Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1992;200:177-82.
 22. **Rodriguez BL, Sharp DS, Abbott RD, et al.** Fish intake may limit the increase in risk of coronary heart disease morbidity and mortality among heavy smokers. The Honolulu Heart Program. *Circulation* 1996; 94:952-956.
 23. **Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, et al.** Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival—4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11:485-491.
 24. **Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al.** Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105:1897-1903.
 25. **Nilsen DW, Albrektsen G, Landmark K, et al.** Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:50-56.
 26. **Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, et al.** Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 341:c6273.
 27. **Pawlosky RJ, Hibbeln JR, Novotny JA, et al.** Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res* 2001;42:1257-65.
 28. **Smith PJ, Blumenthal JA, Babayak MA, et al.** Association between n-3 fatty acid consumption and ventricular ectopy after myocardial infarction. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;89:1315-20.
 29. **Jouven X, Desnos M, Guerot C, et al.** Predicting sudden death in the population - The Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999; 99:1978-1983.
 30. **Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al.** OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010; 122:2152-2159.
 31. **Leon H, Shibata MC, Sivakuma-**

- ran S, *et al.* Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *Br Med J* 2008; 337.
32. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health - Evaluating the risks and the benefits. *JAMA-J Am Med Assoc* 2006; 296:1885-1899.
 33. Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S, *et al.* Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2008; 337:a2931.
 34. Sacks FM, Stone PH, Gibson CM, *et al.* Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. HARP Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1492-1498.
 35. von Schacky C, Angerer P, Kothny W, *et al.* The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130:554-62.
 36. Raitt MH, Connor WE, Morris C, *et al.* Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293:2884-2891.
 37. Leaf A, Albert CM, Josephson M, *et al.* Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112:2762-2768.
 38. Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, *et al.* Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:193-200.
 39. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, *et al.* Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369:1090-1098.
 40. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, *et al.* Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1223-1230.
 41. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, *et al.* n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:309-318.
 42. Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, *et al.* n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013; 368:1800-1808.
 43. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, *et al.* Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
 44. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, *et al.* Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1096-1105.
 45. Gudbjarnason S, Hallgrimsson J. The role of myocardial membrane lipids in the development of cardiac necrosis. *Acta Med Scand Suppl* 1976; 587:17-27.
 46. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of ischemia-induced cardiac sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Lipids* 1997; 32:1161-1168.
 47. Macchia A, Romero M, D'Elterre A, *et al.* Exploratory Analysis on the Use of Statins with or without n-3 PUFA and Major Events in Patients Discharged for Acute Myocardial Infarction: An Observational Retrospective Study. *PLoS One* 2013; 8:e62772.

