

Effetti clinici e metabolici dei PUFA n-3 nel diabete mellito

È stato dimostrato che gli acidi grassi polinsaturi della serie n-3 (PUFA n-3) sono in grado di modificare diversi fattori di rischio cardiovascolare. Tuttavia non è chiaro se la protezione cardiovascolare è direttamente correlata solo alle loro proprietà antiaterogeneiche o è anche associata al miglioramento di particolari condizioni cliniche ad elevato rischio, come il diabete. In questo gruppo di pazienti il ruolo dei PUFA n-3 è stato inizialmente messo in discussione per i potenziali rischi di scompenso glicemico. Tuttavia, diversi trials e due recenti meta-analisi hanno dimostrato che, fino a dosi di 3 g/die, queste molecole sono sicure ed efficaci nel ridurre l'ipertrigliceridemia diabetica. Effetti addizionali includono anche il miglioramento della funzione endoteliale e della compliance arteriosa.

Clinical and metabolic properties of PUFA n-3 in diabetes mellitus

Summary

N-3 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFA n-3) have been shown to modify several key risk factors in cardiovascular disease. However, it is not clear whether the apparent protection against cardiovascular disease is only to be directly related to their antiatherogenic effects, or whether it may also be associated with improving clinical conditions such as diabetes. In diabetic patients the role of PUFA n-3 was initially questioned in respect of the risks of adverse events on glycaemic control. Several trials and two meta-analyses have recently demonstrated that the administration of purified n-3 fatty acids, at 3 g/day, is safe and effective in reducing hypertriglyceridemia in diabetic patients. Additional benefits include improved endothelial function and better arterial compliance.

Manzato E. *Clinical and metabolic properties of PUFA n-3 in diabetes mellitus. Trends Med 2003; 3(4):279-287.*
© 2003 Pharma Project Group srl

Key words:
fish oil
n-3 fatty acids
diabetes
cardiovascular risk

I pazienti con diabete mellito presentano processi aterosclerotici accelerati ed una maggiore incidenza di vasculopatia coronarica e carotidea^{1,2}. Inoltre i pazienti diabetici presentano più spesso coinvolgimento di più rami coronarici³, un reperto che esita in un'incidenza di infarti fatali circa 3 volte maggiore negli uomini e 4,5 volte nelle donne a parità di altri fattori di rischio⁴. Diversi studi suggeriscono che la maggiore suscettibilità del paziente diabetico alla malattia coronarica è correlata sia agli effetti diretti dell'iperglicemia sia alla presenza di fattori concomitanti di rischio, i cui effetti sono moltiplicativi piuttosto che additivi⁵.

Gli acidi grassi polinsaturi n-3 (PUFA n-3) o omega-3 (ω -3) esercitano effetti biologici su molti parametri coinvolti nella patogenesi e nell'evoluzione della malattia aterosclerotica: riducono i livelli di trigliceridi e l'aggregabilità piastrinica, aumentano i valori sierici di colesterolo-HDL (HDL-C) e, sostituendosi all'acido arachidonico (AA) nella cascata dei prostanoidei, riducono la produzione di prostaglandine pro-infiammatorie^{6,7}. Sulla base di tali riscontri, verso i primi anni '80 alcuni Autori ipotizzarono una certa utilità clinica dei PUFA n-3 nella prevenzione cardiovascolare^{8,9}. Dopo un iniziale entusiasmo, studi clinici randomizzati con-

 **Enzo Manzato**
Clinica Medica I
Università degli Studi di Padova
Via Giustiniani, 2
35128 Padova

dotti in pazienti diabetici forniranno però risultati contrastanti sui valori di glicemia¹⁰, sull'emoglobina glicosilata¹¹ e sul colesterolo-LDL¹². Tuttavia, negli stessi anni altri gruppi di ricerca hanno continuato ad indagare il ruolo di estratti altamente purificati di PUFA n-3 a differenti dosaggi, in pazienti diabetici e non^{13,14}.

In questa rassegna esaminiamo le basi biologiche dell'utilità degli omega-3 in corso di diabete mellito ed i risultati di studi clinici di particolare rilievo in questa popolazione.

Effetti metabolici degli acidi grassi omega-3 in corso di diabete

La correlazione fra aterosclerosi e diabete mellito è stata oggetto di numerosi studi ed i dati attualmente disponibili suggeriscono che in corso di diabete si creano condizioni metaboliche dirette in senso pro-aterosclero-

tico (figura 1).

In breve, l'innescò del processo aterosclerotico è mediato dall'iniziale lesione dell'endotelio e dalla successiva esposizione del collagene al contenuto vascolare: ciò determina l'attivazione dei meccanismi fisiologici di riparazione del foglietto endoteliale, con rapido afflusso di piastrine^{15,16}. Queste presentano nei pazienti diabetici maggiore suscettibilità a tutti gli stimoli proaggreganti: collagene, noradrenalina, acido arachidonico ed ADP¹⁷. La successiva cascata di eventi biochimici coinvolge il rilascio di molteplici citochine proinfiammatorie, con richiamo di neutrofilo e monociti e la successiva trasformazione di questi ultimi in macrofagi. È stato dimostrato che sia l'iperglicemia *in se* sia l'aumentata glicosilazione delle membrane endoteliali determinano danno vascolare¹⁸. Numerosi studi nell'animale e nell'uomo hanno dimostrato che gli acidi grassi polinsaturi n-

3 interferiscono positivamente con i processi ossidativi ed infiammatori qui descritti e sintetizzati in tabella 1¹⁹⁻²¹.

Metabolismo glucidico

Alla fine degli anni '80 giunsero le prime segnalazioni negative sul ruolo svolto dagli acidi grassi n-3 sull'omeostasi glucidica giunsero; i risultati ottenuti in questi studi evidenziavano infatti la necessità di incrementare il dosaggio dell'insulina ed un peggioramento dell'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) nei pazienti con diabete di tipo 1^{22,23}. Riscontri simili furono ottenuti anche in pazienti con diabete di tipo 2, nei quali il deterioramento del compenso glicemico (glicemia a digiuno, post-prandiale ed emoglobina glicosilata) risultava più frequente e di ampiezza maggiore^{10,24}. Tuttavia, un'attenta revisione critica della letteratura, ha evidenziato che in molti degli studi non esistevano gruppi di controllo, ma soprattutto che i

Figura 1. Fattori di rischio aterosclerotico in corso di diabete.

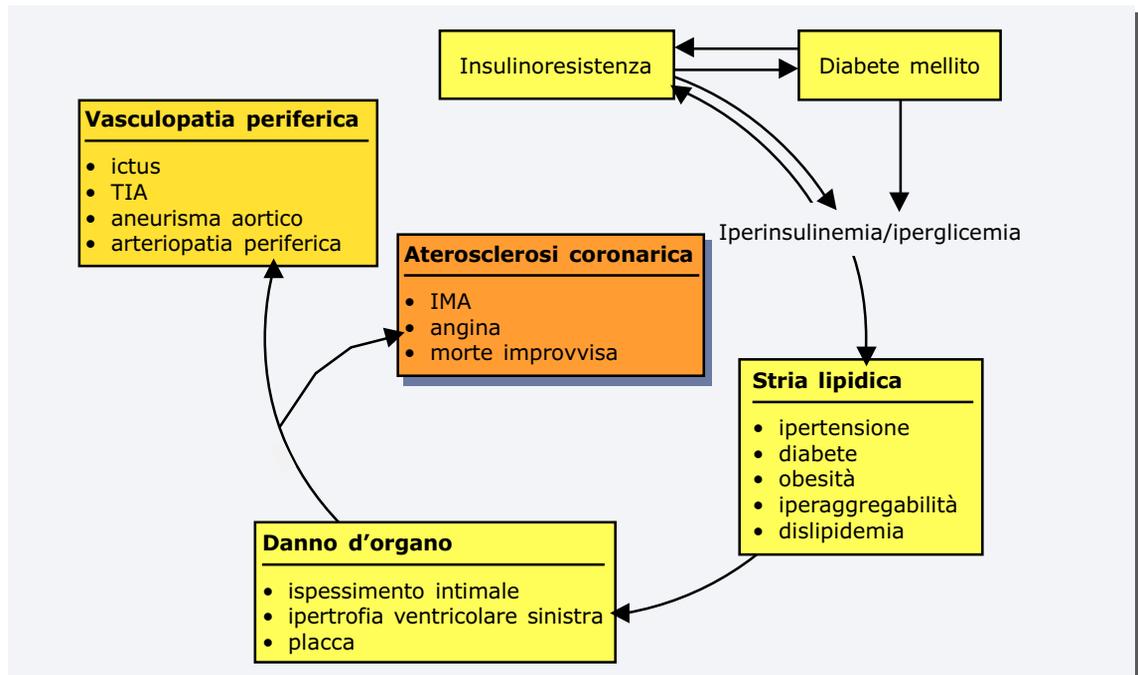


Tabella 1. Possibili attività anti-aterosclerotiche mediate dai PUFA n-3.

- ↓ sintesi di acido arachidonico
- ↓ produzione di TXA-2
- ↑ produzione leucotrieni inattivi
- ↑ deformabilità eritrocitaria
- ↓ pressione arteriosa
- ↓ viscosità ematica
- ↓ aggregazione piastrinica

dosaggi impiegati erano sensibilmente maggiori (10-16 g/die) rispetto a quelli successivamente ritenuti sufficienti nel diabetico (≤ 3 g/die).

Un esempio classico di questo tipo di studi è quello di Landgraf-Leurs, condotto su pazienti con diabete di tipo 1: in questo trial è stato impiegato olio di sardine grezzo a basso tenore di EPA e DHA tale che, per ottenere un dosaggio di EPA pari a 4g/die, il contenuto calorico della dieta era aumentato di 200 kcal/die¹³; è quindi presumibile che l'incremento calorico abbia determinato, di per sé, una maggiore richiesta insulinica. A fronte di questi risultati, nel 1998 e nel 2000 sono state condotte due distinte meta-analisi, che hanno definitivamente chiarito l'influenza esercitata dalla somministrazione controllata di PUFA n-3 nei pazienti diabetici^{25,26}. Nella meta-analisi di Montori sono stati valutati 18 studi clinici controllati pubblicati nel decennio 1988-1998: di questi studi, 12 presentano dati relativi alla glicemia a digiuno ed 11 relativi alle variazioni dell'HbA_{1c}. In figura 2 è riportato il valore ottenuto nella meta-analisi di Montori.

La media pesata dei 12 studi analizzati da Montori ha evidenziato che la glicemia a digiuno è alterata dalla supplementazione con olio di pesce in misura irri-

levante (da -1,45 a +11,09 mg/dL), un risultato analogo a quello osservato dall'Italian Fish Oil Multicenter Study²⁷.

Dagli 11 studi che avevano analizzato le variazioni dell'emoglobina glicosilata si è evidenziato che questo parametro aumenta dello 0,15% (da -0,08 a +0,37%), una variazione statisticamente non significativa. Complessivamente, gli 11 studi esaminati da Montori per valutare le variazioni esercitate dalla somministrazione di PUFA n-3 sull'emoglobina glicosilata hanno incluso 649 pazienti, di cui 418 (64,4%) arruolati nello studio italiano di Sirtori e collaboratori: ciò spie-

ga l'elevata sovrapposizione fra i due risultati.

Nella meta-analisi di Friedberg, sono stati esaminati 26 studi clinici, 12 riferiti a pazienti con diabete mellito di tipo 1 e 14 a pazienti con diabete mellito di tipo 2²⁵. I risultati ottenuti sul profilo glucidico sono riportati in tabella 2. È interessante notare che, anche in questo caso, se i pazienti con diabete di tipo 2 sono scorporati dai pazienti con diabete di tipo 1, i risultati sono sovrapponibili sia a quelli ottenuti dall'Italian Fish Oil Multicenter Study sia a quelli di Montori.

Metabolismo lipidico

L'iperinsulinemia e l'iperglicemia determinano alterazioni importanti del metabolismo lipidico; queste alterazioni sono più frequenti nel paziente con diabete di tipo 2 e sono caratterizzate da incremento dei trigliceridi e riduzione della frazione HDL²⁸. Inoltre, benché solo il 15-20% dei pazienti diabetici presenti aumento del colesterolo-LDL, è di frequente riscon-

Figura 2. Effetto della supplementazione con PUFA n-3 in pazienti diabetici rilevati dalla meta-analisi di Montori: con (●) sono rappresentati i risultati sulla glicemia a digiuno; con (○) i risultati osservati sull'emoglobina glicosilata. (Dati da Montori et al 2000²⁶).

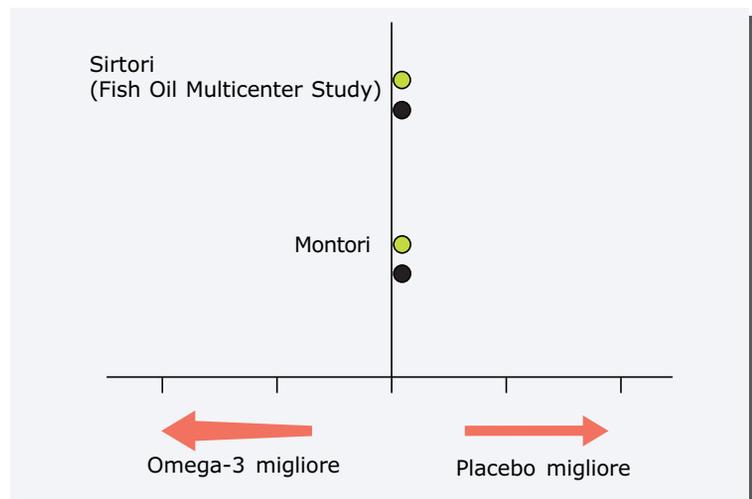


Tabella 2. Variazioni del profilo glucidico dopo trattamento di pazienti con diabete mellito con PUFA omega-3. I parametri glicemici sono meno turbati nei pazienti con diabete di tipo 1 rispetto alla controparte, pur rimanendo le alterazioni statisticamente non significative. L'unica alterazione statisticamente significativa è risultata essere la glicemia a digiuno(*) nei pazienti con tipo 1 ($p < 0,05$).

Pazienti	Glicemia (mg/dL)	HbA _{1c} (%)
Diabete tipo 2		
Basale	165	8,8
Variazione	7,81	0,14
Diabete tipo 1		
Basale	225	9,8
Variazione	-33,8*	0,17

tro la presenza di LDL più piccole e più dense^{29,30}. Le LDL piccole e dense sono più suscettibili ai processi di ossidazione lipidica, condizione essenziale per la loro successiva captazione da parte di macrofagi. Allo stato attuale non esistono prove dirette e forti circa un ruolo diretto svolto dall'ipertrigliceridemia nella formazione della placca, ma è noto che tale alterazione si associa nei diabetici ad altri fattori di rischio. L'iperinsulinemia è sia nei pazienti con sindrome plurimetabolica sia nei pazienti con diabete mellito franco strettamente associata ad aumentata sintesi di trigliceridi^{31,32}. In condizione di iperinsulinemia, le VLDL secrete dal fegato risultano particolarmente ricche in trigliceridi, con un elevato rapporto trigliceridi/ApoB. Il metabolismo di queste VLDL appare rallentato e caratterizzato dalla formazione di lipoproteine a densità intermedia (IDL), il cui destino metabolico non è quello di essere trasformate in LDL ma piuttosto di competere con le LDL per il rispettivo recettore epatico (LDL-R). In aggiunta alle alterazioni di struttura e contenuto delle VLDL, le apoproteine favorenti la loro delipidazione risultano parzialmente inibite a causa dei

processi di glicosilazione plasmatica³³. Ciò spiega l'osservazione in base alla quale la somministrazione di insulino-sensibilizzatori nei pazienti con diabete di tipo 2 o la somministrazione di insulina nei pazienti con diabete di tipo 1, migliorano l'omeostasi glucidica e, normalizzando la composizione delle VLDL, riducono i trigliceridi ed aumentano le concentrazioni plasmatiche di HDL-C.

Il principale effetto dei PUFA n-3 sul metabolismo lipidico consiste nel ridurre la sintesi epatica di VLDL e quindi dei trigliceridi plasmatici. La riduzione di questi parametri risulta proporzionale sia ai valori basali sia al dosaggio impiegato: concentrazioni basali normali o poco alterate non sono significativamente influenzate, mentre ipertrigliceridemie crescenti sono ridotte in misura progressivamente maggiore. Allo stato attuale, i meccanismi molecolari con cui DHA ed EPA riducono i trigliceridi non sono del tutto noti: sicuramente essi riducono la sintesi ed il rilascio delle VLDL da parte degli epatociti, mentre più modesto appare il contributo sul catabolismo attraverso l'attivazione della lipoproteina-lipasi (LPL)³⁴. Un effetto biologico importante del-

la somministrazione di acidi grassi n-3 consiste nella riduzione della trigliceridemia postprandiale, un effetto particolarmente desiderabile nei pazienti diabetici. Nello studio di Sirtori, la riduzione della trigliceridemia è risultata maggiore del 20% partendo da un valore basale di ~280 mg/dL. A conferma dell'esistenza di un effetto proporzionale ai valori di partenza, risultati maggiori sono stati ottenuti da Patti e collaboratori in pazienti con diabete di tipo 2 con ipertrigliceridemia di grado medio-severo: dopo 6 mesi di trattamento con 2,5 g/die di n-3, la trigliceridemia è passata da un valore di 344 mg/dL a 260 mg/dL (-25%)³⁵. Risultati simili sono stati riportati da altri Autori e sono paragonabili a quelli che si ottengono con fibrati³⁶ o con acido nicotico³⁷.

Nelle due meta-analisi precedentemente citate sono riportate riduzioni della trigliceridemia di ~72 mg/dL nei pazienti con diabete di tipo 2 e di ~25 mg/dL nei pazienti con diabete di tipo 1²⁵; nella meta-analisi di Montori, riferita esclusivamente a pazienti con diabete di tipo 2, sono riportate riduzioni dei trigliceridi di 36-63 mg/dL (tabella 3). Come si rileva dai risultati di questi due lavori, la somministrazione di n-3 in caso di ipertrigliceridemia favorisce un au-

La somministrazione di acidi grassi n-3 a dosi ≤ 3 g/die si dimostra sicura ed efficace nei pazienti con diabete mellito, senza interferenze importanti con l'omeostasi glucidica e con riduzione significativa dell'ipertrigliceridemia.

Tabella 3. Modificazioni del profilo lipidico calcolate da Friedberg e Montori in pazienti diabetici trattati con PUFA n-3. Nella valutazione di Friedberg sono riportati i valori medi dopo trattamento in mg/dL e le variazioni percentuali rispetto al basale.

Parametro	Friedberg ²⁵				Montori ²⁶
	Tipo 1		Tipo 2		Tipo 2
	mg/dL	□ (%)	mg/dL	□ (%)	mg/dL (Max÷Min)
Trigliceridi	-25,665	-25	-71,685	-31	-62,835÷-36,285
Colesterolo	+7,353	+3,7	-2,709	-1,2	-5,031÷+5,805
Colesterolo LDL	+5,031	+3,9	+7,74	+5,4	+0,774÷+15,867
Colesterolo HDL	+3,096	+5,7	-0,387	+0,0	+0,387÷-1,935

mento del colesterolo LDL. Questo fenomeno si osserva anche con l'uso di altri farmaci ipotrigliceridemizzanti, come i fibrati, ed è conseguente ad una "normalizzazione" del catabolismo delle VLDL.

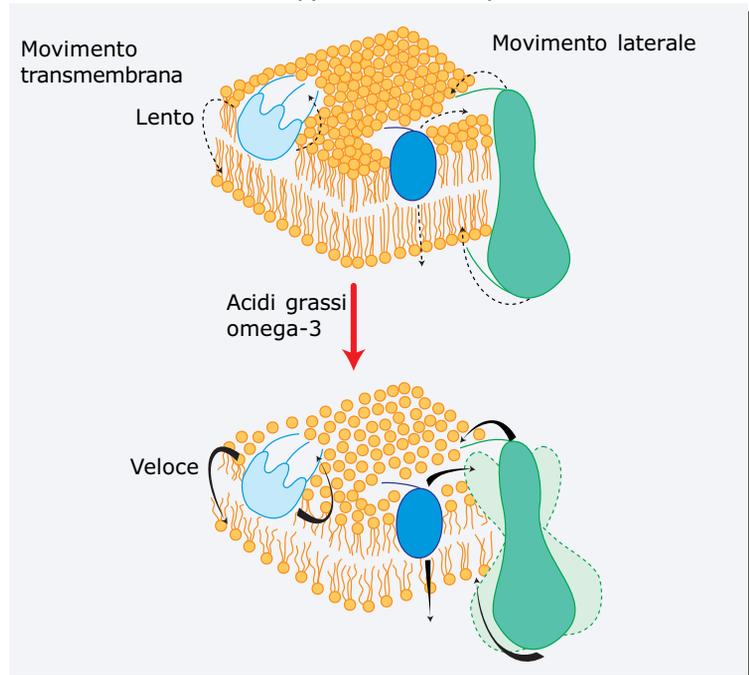
Viscosità ematica

Numerosi studi hanno rilevato la presenza di alterazioni dei parametri emoreologici nei pazienti diabetici, in modo particolare una ridotta deformabilità eritrocitaria ed un incremento della viscosità ematica^{38,39}. Gli studi sul microcircolo hanno evidenziato che la riduzione della deformabilità eritrocitaria è subordinata ad aumentata rigidità delle membrane, fenomeno questo che aumenta il rischio di stasi e di impilamento di emazie e piastrine all'interno dei piccoli vasi, un contributo importante al danno microvascolare. Poiché la supplementazione con olio di pesce determina la sostituzione nel doppio strato lipidico dei fosfolipidi di membrana con una maggior quota di acidi grassi polinsaturi n-3, si può assumere che anche le membrane eritrocitarie e piastriniche possano beneficiare del trattamento con queste molecole. Può essere quindi ipotizzato che i PUFA n-3, incrementando la fluidità eritrocitaria, possano aumentare anche il transito ema-

tico attraverso i capillari ed i vasi stenotici, migliorando così la perfusione tissutale e riducendo le complicanze microvascolari. Gli studi che hanno valutato gli effetti emoreologici dei PUFA n-3 nei soggetti con diabete mellito sono ancora oggi poco numerosi e modesti per ampiezza dei campioni^{40,41}. Nei pazienti con vasculopatia

periferica, la somministrazione di EPA ed acido linolenico ha incrementato significativamente la deformabilità eritrocitaria^{39,42}, riducendo la viscosità del sangue intero ma non quella della componente plasmatica e ciò suggerisce che gli effetti di tale fenomeno sono da attribuire alle alterazioni di membrana della sola componente eritrocitaria.

Figura 3. Effetto della sostituzione degli acidi grassi saturi con PUFA n-3 nelle membrane cellulari. La sostituzione delle code lipidiche sature, dotate di struttura più rigida, con code lipidiche polinsature rende le membrane più fluide: ciò consente sia una maggiore deformabilità cellulare sia una maggiore mobilità di enzimi, ormoni e carrier all'interno del doppio strato fosfolipidico.



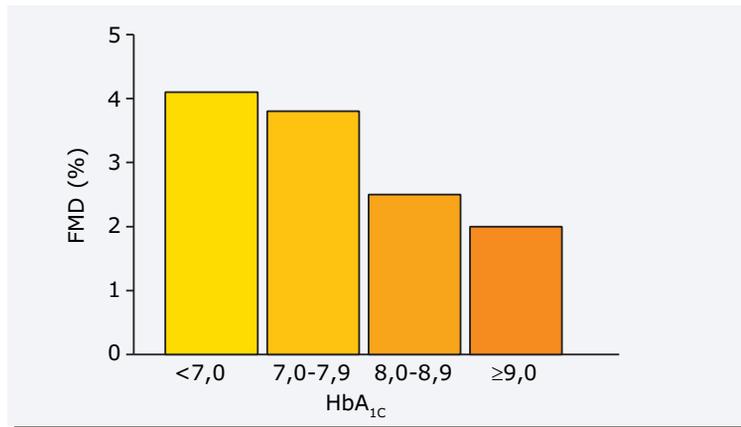
Studi analoghi sono stati condotti in pazienti diabetici e, anche in questo caso, è stato possibile dimostrare incremento della deformabilità eritrocitaria in misura diretta all'arricchimento del doppio strato fosfolipidico con polinsaturi n-3 (figura 3).

Profilo emostatico

Lo stato di iperaggregabilità piastrinica è tipico del diabete e costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo della vasculopatia aterosclerotica^{43,44}. Numerosi studi hanno rilevato una correlazione diretta fra iperglicemia, emoglobina glicosilata ed aumento dell'aggregabilità piastrinica in risposta a stimoli aggreganti (ADP, collagene, AA, ecc.)⁵. Questa condizione è associata ad alterato rapporto fra prostanoidei pro-aggreganti ed antiaggreganti.

Bang e collaboratori valutarono per primi il tempo di sanguinamento in un campione di eskimesi della Groenlandia, verificandone l'allungamento rispetto alla controparte trapiantata in Danimarca⁴⁵. In un successivo rilevamento, Stoffersen osservò negli eskimesi nativi concentrazioni di antitrombina III più elevate e direttamente associate all'introito dietetico di acidi grassi polinsaturi a catena lunga⁴⁶. Lo stesso fenomeno si verifica anche nei soggetti sani dopo la seconda settimana di trattamento⁴⁷. La gascromatografia eseguita sui fosfolipidi di membrana rivela che nei soggetti trattati con PUFA n-3 si ha un aumentato rapporto fra PUFA n-3 ed acido arachidonico; inoltre, quando le piastrine provenienti da soggetti trattati con PUFA n-3 vengono stimulate con collagene o ADP, la loro risposta agli stimoli aggreganti è meno efficace. Sulla scorta delle informazioni oggi disponibili, sembra

Figura 4. Dilatazione flusso mediata in rapporto alle concentrazioni di HbA_{1c} nei pazienti con diabete di tipo 1 inclusi nello Stockholm Diabetes Intervention Study. (Dati di Jensen-Urstad et al 1996⁵¹).



certo che i PUFA n-3 competano con l'acido arachidonico per lo stesso sito attivo della cicloossigenasi. La sostituzione dell'acido arachidonico con polinsaturi a catena lunga sposta l'equilibrio verso la formazione di prostanoidei vasocostrittori ed aggreganti inattivi, a fronte di una più modesta sintesi di derivati delle prostaglandine (PGI₂) meno efficaci ma ancora attivi.

Disfunzione endoteliale

La capacità dei vasi arteriosi di rispondere agli stimoli vasodilatatori costituisce una caratteristica fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi circolatoria. La funzionalità dei vasi arteriosi è fondamentale correlata all'integrità del foglietto endoteliale, nel quale vengono prodotte e degradate molte delle sostanze responsabili dei processi di vasodilatazione e vasocostrizione. Il comportamento delle arterie elastiche varia in rapporto al tipo di patologia: per esempio, nei soggetti con ipertensione diastolica, la distensibilità è maggiore rispetto ai controlli normotesi; viceversa nei pazienti con ipertensione sistolica isolata, nei pazienti diabetici e nei pazienti con

ipercolesterolemia, la vasodilatazione endotelio mediata risulta sensibilmente ridotta⁴⁸.

Studi autoptici hanno correlato il danno aterosclerotico con la rigidità vascolare calcolata *ante mortem* mediante misurazione della velocità dell'onda sfigmica⁴⁹. In condizioni fisiologiche la velocità dell'onda sfigmica nei vasi arteriosi è di circa 9-10 metri/sec, mentre nei pazienti diabetici la propagazione risulta aumentata del 20-30%⁵⁰. La ridotta compliance osservata nei pazienti diabetici può essere ricondotta a numerose cause ma molti studi suggeriscono che la glicosilazione delle proteine della matrice, conseguente all'iperglicemia cronica, costituisca uno dei fattori più importanti. L'iperglicemia sembra inoltre essere

La somministrazione di PUFA n-3 induce la produzione di proaggreganti inattivi o poco attivi, migliorando così la condizione di iperaggregabilità piastrinica, uno dei fattori di rischio più importanti nel diabetico.

Ulteriori effetti benefici degli acidi grassi n-3 nel paziente diabetico sono quelli associati al miglioramento della disfunzione endoteliale ed alla riduzione del rischio di aritmie e, quindi, di morte improvvisa.

responsabile dell'accumulo dei prodotti finali della glicosilazione, suggerendo che la rigidità vascolare possa essere parzialmente indipendente e precedente i processi aterosclerotici; questo aspetto appare confermato dalla ridotta compliance vascolare sin dalle fasi più precoci della malattia diabetica⁵¹. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 inclusi nello Stockholm Diabetes Intervention Study, la dilatazione flusso-mediata è risultata correlata alle concentrazioni di emoglobina glicosilata (figura 4). Nel corso degli ultimi quindici anni si è avuta conferma che il principale mediatore coinvolto nella dilatazione della parete vasale è l'ossido nitrico (NO).

L'ossido nitrico depolarizza le cellule della muscolatura liscia vasale (VSMC), consentendo la vasodilatazione. Sulla base di queste osservazioni preliminari su modelli animali, sono stati allestiti numerosi studi clinici con PUFA n-3 per verificare se, ed in che misura, la somministrazione di queste molecole potesse migliorare la disfunzione endoteliale. Alcuni di questi studi sono stati condotti in soggetti sovrappeso o in pazienti con sindrome plurimetabolica, in altri casi in soggetti con diabete mellito conclamato^{52,53}.

I risultati di questi studi indicano che la somministrazione di PUFA n-3 alla dose di 2-4 g/die è in grado di migliorare la dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale sia nei soggetti sani sia nei pazienti diabetici^{41,42,52}. Un aspetto inatteso di questi studi consiste nella recente osservazione che, qualora vengano impiegate preparazioni altamente purificate di EPA e DHA, solo l'acido docosaesaenoico esercita attività vasodilatante in risposta all'infusione di acetilcolina (figura 5).

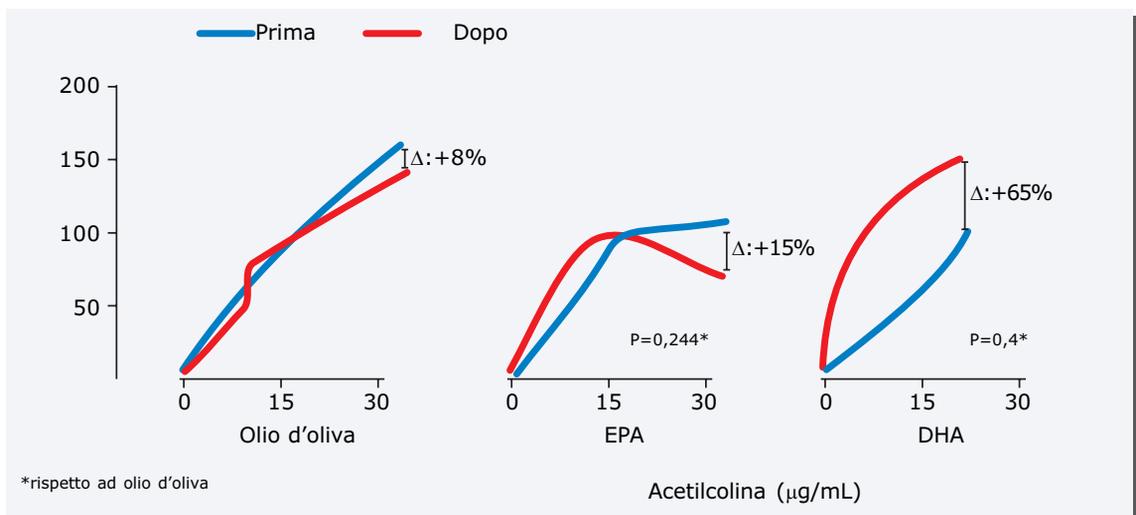
Per ottenere questi risultati sono

necessarie almeno 6 settimane di trattamento. Risultati analoghi erano stati precedentemente ottenuti in pazienti con diabete mellito di tipo 2 ed in pazienti con diagnosi di malattia coronarica, a conferma della generalità del meccanismo d'azione espresso dagli acidi grassi PUFA n-3⁵².

Conclusioni

La supplementazione con PUFA n-3 esercita nei pazienti diabetici diversi effetti benefici, con rischio molto modesto di scompenso metabolico se i dosaggi sono inferiori a 3 g/die. I benefici della supplementazione con acidi grassi PUFA n-3 includono la riduzione della trigliceridemia, il miglioramento del profilo emostatico e, come dimostrato dallo studio GISSI-Prevenzione, una ridotta incidenza di morte improvvisa: questo si evidenzia sia nei pazienti diabetici sia in quelli non diabetici coronaropatici⁵⁴. Effetti complementari ed ancora abbastanza poco indagati sono la riduzione dei valori pressori e la risposta endoteliale agli stimoli

Figura 5. Variazione del flusso nell'arteria brachiale dopo somministrazione di olio di oliva, EPA e DHA alla dose di 4 g/die in soggetti obesi e dislipidemici (Adattata da Mori TA et al 2000⁵³).



vasodilatatori. Il rischio di potenziali effetti avversi sull'omeostasi glucidica è modesto sia nei pazienti con diabete di tipo 2 che nei pazienti con diabete di tipo 1.

Prese complessivamente, queste evidenze depongono a favore della somministrazione di omega-3 nei pazienti diabetici. Nei prossimi anni studi di intervento evidenzieranno se, analogamente a quanto si è osservato per l'impiego di statine e fibrati, questi pazienti beneficiano della riduzione del rischio cardiovascolare anche in termini di eventi cardiovascolari totali. **TiM**

Bibliografia

1. Wilson PW. Diabetes mellitus and coronary heart disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:857-881.
2. Bonora E, Kiechl S, Oberholzer F, *et al.* Impaired glucose tolerance, Type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* 2000; 43:156-164.
3. Natali A, Vichi S, Landi P, *et al.* Coronary atherosclerosis in Type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000; 43:632-641.
4. Haffner SM, Lehto S, Ronne-
maa T, *et al.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-234.
5. Kuusisto J, Lempainen P, Mykkanen L, *et al.* Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 2001; 24:1629-1633.
6. Goh YK, Jumpson JA, Ryan EA. Effect of omega 3 fatty acid on plasma lipids, cholesterol and lipoprotein fatty acid content in NIDDM patients. *Diabetologia* 1997; 40:45-52.
7. Goodnight SH Jr. Effects of dietary fish oil and omega-3 fatty acids on platelets and blood vessels. *Semin Thromb Hemost* 1988; 14:285-289.
8. Von Lossonczy TO, Ruiters A, Bronsgeest-Schoute HC, *et al.* The effect of a fish diet on serum lipids in healthy young human subjects. *Am J Clin Nutr* 1978; 31:1340-1346.
9. Goodnight SH, Harris WS, Connor WE, *et al.* Polyunsaturated fatty acids, hyperlipidemia and thrombosis. *Atherosclerosis* 1982; 2:87-113.
10. Glauber H, Wallace P, Griver K, *et al.* Adverse metabolic effect of omega-3 fatty acids in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1988; 108:663-668.
11. Schectman G, Kaul S, Kissebah AH. Effect of fish oil concentrate on lipoprotein composition in NIDDM. *Diabetes* 1988; 37:1567-1573.
12. Stacpoole PW, Alig J, Ammon L, *et al.* Dose-response effects of dietary fish oil on carbohydrate and lipid metabolism in hypertriglyceridemia (Abstract). *Diabetes* 1988; 37(Suppl 1):12A.
13. Landgraf-Leurs MMC, Drummer C, Fröschl H, *et al.* Pilot study on omega-3 fatty acids in type I diabetes mellitus. *Diabetes* 1990 39:369-375.
14. Vandongen R, Mori TA, Codde JP, *et al.* Hypercholesterolaemic effect of fish oil in insulin-dependent diabetic patients. *Med J Aust* 1988; 148:141-143.
15. Neri S, Bruno CM, Leotta C, *et al.* Early endothelial alterations in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Clin Lab Res* 1998; 28:100-103.
16. Ferretti G, Rabini RA, Bacchetti T, *et al.* Glycated low density lipoproteins modify platelet properties: a compositional and functional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2180-2184.
17. Barnes MJ, Knight CG, Farn-
dale RW. The collagen-platelet interaction. *Curr Opin Hematol* 1998; 5:314-320.
18. Kiuchi K, Nejima J, Takano T, *et al.* Increased serum concentrations of advanced glycation end products: a marker of coronary artery disease activity in type 2 diabetic patients. *Heart* 2001; 85:87-91.
19. Kelly FJ. The metabolic role of n-3 polyunsaturated fatty acids: relationship to human disease. *Comp Biochem Physiol A* 1991; 98:581-585.
20. Bjerregaard P, Pedersen HS, Mulvad G. The associations of a marine diet with plasma lipids, blood glucose, blood pressure and obesity among the Inuit in Greenland. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54:732-737.
21. Boberg M, Pollare T, Siegbahn A, *et al.* Supplementation with n-3 fatty acids reduces triglycerides but increases PAI-1 in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1992; 22:645-650.
22. Stacpoole PW, Alig J, Ammon L, *et al.* Dose-response effects of dietary marine oil on carbohydrate and lipid metabolism in normal subjects and patients with hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1989; 38:946-956.
23. Rillaerts EG, Engelmann GJ, Van-Camp KM, *et al.* Effect of omega-3 fatty acids in diet of type I diabetic subjects on lipid values and haematological parameters. *Diabetes* 1989; 38:1412-1426.
24. Borkman M, Chisholm DJ, Furler SM, *et al.* Effects of fish oil supplementation on glucose and lipid metabolism in NIDDM. *Diabetes* 1989; 38:1314-1319.
25. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, *et al.* Fish oil and glycaemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1998; 21:494-500.
26. Montori VM, Farmer A, Wol-
lan PC, *et al.* Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. *Diabetes Care* 2000; 23:1407-1415.
27. Sirtori CR, Paoletti R, Mancini M, *et al.* N-3 fatty acids do not lead to an increased diabetic risk in patients with hyperlipidemia and abnormal glucose tolerance. *Italian*

- Fish Oil Multicenter Study. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1874-1881.
28. **Manzato E, Zambon A, La Polla A, et al.** Lipoprotein abnormalities in well-treated type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993; 16:469-475.
 29. **Elchebly M, Porokhov B, Pulcini T, et al.** Alterations in composition and concentration of lipoproteins and elevated cholesteryl ester transfer in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Atherosclerosis* 1996; 123:93-101.
 30. **Hirano T, Naito H, Kurokawa M, et al.** High prevalence of small LDL particles in non-insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. *Atherosclerosis* 1996; 123:57-72.
 31. **Abrams JJ, Ginsberg H, Grundy SM.** Metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in nonketotic diabetes mellitus. *Diabetes* 1982; 31:903-910.
 32. **Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP, et al.** Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. *Hypertension* 1992; 20:37-45.
 33. **Curtiss LK, Witztum JL.** Plasma apolipoproteins AI, AII, B, CI, and E are glycosylated in hyperglycemic diabetic subjects. *Diabetes* 1985; 34:452-461.
 34. **Harris W, Connor WE, Illingworth R, et al.** Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetic in humans. *J Lipid Res* 1990; 31:1549-1558.
 35. **Patti L, Maffettone A, Iovine C, et al.** Long term effect of fish oil on lipoprotein subfraction and low-density lipoprotein size in non insulin dependent diabetic patients with hypertriglyceridaemia. *Atherosclerosis* 1999; 146:361-367.
 36. **Haffner SM.** Diabetes, hyperlipidemia and coronary artery disease. *Am J Card* 1999; 83 (9B):17-21.
 37. **Elam MB, Hunninghake DB, Davi KB, et al.** Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease. The ADMIT Study: a randomised trial. *JAMA* 2000; 284:1263-1270.
 38. **Barnes AJ, Locke P, Scudder PR, et al.** Is hyperviscosity a treatable component of diabetic microcirculatory disease? *Lancet* 1977; 2:789-791.
 39. **Winocour PD, Bryszewska M, Watala C, et al.** Reduced membrane fluidity in platelets from diabetic patients. *Diabetes* 1990; 39:241-244.
 40. **Woodcock BE, Smith E, Lambert WH, et al.** Beneficial effect of fish oil on blood viscosity in peripheral vascular disease. *Br Med J* 1984; 288:592-594.
 41. **Dewailly E, Blanchet C, Lemieux S, et al.** N-3 Fatty acids and cardiovascular disease risk factors among the Inuit of Nunavik. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74:464-473.
 42. **McVeigh GE, Brennan GM, Cohn JN, et al.** Fish oil improves arterial compliance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1425-1429.
 43. **Szirtes M.** Platelet aggregation in diabetes mellitus. *Adv Cardiol* 1970; 4:179-186.
 44. **Avellone G, Di Garbo V, Cordova R, et al.** Blood coagulation and fibrinolysis in obese NIDDM patients. *Diabetes Res* 1994; 25:85-92.
 45. **Bang HO, Dyerberg J.** The bleeding tendency in Greenland Eskimos. *Dan Med Bull* 1980; 27:202-205.
 46. **Stoffersen E, Jorgensen KA, Dyerberg J.** Antithrombin III and dietary intake of polyunsaturated fatty acids. *Scand J Clin Lab Invest* 1982; 42:83-86.
 47. **Siess W, Scherer B, Böhlig B, et al.** Platelet-membrane fatty acids, platelet aggregation, and thromboxane formation during a mackerel diet. *Lancet* 1980; 1:441-444.
 48. **Cohen JD, Drury JH, Ostdiek J, et al.** Benefits of lipid lowering on vascular reactivity in patients with coronary artery disease and average cholesterol levels: a mechanism for reducing clinical events? *Am Heart J* 2000; 139:734-738.
 49. **Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, et al.** Correlation of ultrasound-measured artery stiffness with pathological findings. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:479-482.
 50. **Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al.** Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106:2085-2090.
 51. **Jensen-Urstad KJ, Reichard PG, Rosfors JS, et al.** Early atherosclerosis is retarded by improved long-term blood glucose control in patients with IDDM. *Diabetes* 1996; 45:1253-1258.
 52. **McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, et al.** Andrews JW, Hayes JR: Dietary fish oil augments nitric oxide production or release in patients with type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36:33-38.
 53. **Mori TA, Watts FG, Burke V, et al.** Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidaemic overweight men. *Circulation* 2000; 102:1264-1269.
 54. **GISSI-Prevenzione Investigators.** 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.

PPG