

## Strategie di prevenzione della cerebrovasculopatia Quale ruolo per gli acidi grassi omega-3?

Le malattie cerebrovascolari sono una delle più importanti cause di morte e disabilità nei Paesi occidentali. Si stima che nei Paesi della Comunità Europea vi siano circa 400.000 nuovi casi ogni anno. I costi economici connessi alla malattia sono ingenti ed incoraggiano le Istituzioni sanitarie a ricercare strategie di prevenzione capaci di ridurre la prevalenza e l'incidenza di eventi cardio e cerebrovascolari nella popolazione generale. La riduzione dei fattori di rischio quali l'ipertensione, la dislipidemia e gli stati di ipercoagulabilità è pertanto di importanza cruciale sia in prevenzione primaria che secondaria. Il ruolo delle statine e degli acidi grassi polinsaturi n-3 (PUFA n-3) è qui estensivamente discusso.

### Preventive strategies for cerebrovascular disease Which role for omega-3 fatty acids?

#### Summary

Cerebrovascular disease is a leading cause of death and disability in Western countries. In European Community, it has been estimated that 400.000 new strokes occur every year. The economic burden attributable to cerebrovascular disease are enormous and encourage the caregivers to seek strategies that can reduce in general population stroke's frequency and impact. Reduction of risk factors, such as hypertension, dyslipidemia, tobacco abuse and hypercoagulability is pivotal for both primary and secondary prevention. The role of statins and polyunsaturated fatty acids (PUFA n-3) is extensively discussed.

Dei Cas L. Preventive strategies for cerebrovascular disease. Which role for n-3 fatty acids? *Trends Med* 2004; 4(3):229-238.

© 2004 Pharma Project Group srl

#### Key words:

**atherosclerosis  
plaque  
stroke  
cerebrovascular disease(s)  
statin(s)  
polyunsaturated fatty acid(s)  
(PUFA n-3)**

**L**e malattie cerebrovascolari costituiscono un problema sanitario rilevante sotto il profilo clinico ed economico in tutti i Paesi industrializzati, con tassi di prevalenza crescenti e direttamente correlati all'invecchiamento progressivo della popolazione. Rispetto ad altre patologie cardiovascolari, l'ictus cerebrale si caratterizza sia per le gravi disabilità conseguenti all'evento ischemico sia per gli elevati tassi di mortalità (20% a trenta giorni). In questa rassegna sono sintetizzati i dati più recenti provenienti dagli studi clinici e da numerosi rilevamenti epidemiologici, con attenzione sia al ruolo svolto dalle terapie convenzionali (antipertensive, anticoagulanti ed antitrom-

botiche), sia soprattutto dalle terapie ipolipemizzanti e stabilizzatrici di placca (statine ed acidi grassi polinsaturi omega-3). La malattia cerebrovascolare condivide con la malattia coronarica (Coronary Artery Disease-CAD) e con l'arteriopatia periferica (Peripheral Artery Disease-PAD) degli arti inferiori la stessa etiopatogenesi: in tutti e tre i casi è presente, salvo rare eccezioni, un'alterazione dell'endotelio vascolare su base aterosclerotica. La presenza di una placca ateromasica all'interno del lume vascolare costituisce il reperto comune a tali vasculopatie e condizionante la progressiva stenosi, con conseguente riduzione del flusso ematico agli organi tributari.



**Livio Dei Cas**

Cattedra di Cardiologia  
Unità Operativa Complessa di  
Cardiologia  
Piazza Spedali Civili, 1  
25123 Brescia

## Epidemiologia delle cerebrovasculopatie

La malattia cerebrovascolare su base aterosclerotica si manifesta essenzialmente attraverso due quadri clinici:

- L'attacco ischemico transitorio (Transient Ischaemic Attack-TIA)
- l'ictus cerebrale (IC).

Entrambi questi quadri hanno il loro corrispettivo clinico ed anatomopatologico sia a livello coronarico, rispettivamente con l'angina instabile e l'infarto miocardico acuto (IMA), sia a livello delle arterie periferiche degli arti inferiori, rispettivamente con la *claudicatio intermittens* e l'ischemia critica degli arti inferiori (Critical Limb Ischaemia-CLI). I rilevamenti effettuati in USA indicano che ogni anno si verificano circa 500.000 nuovi casi di ictus, con una mortalità a trenta giorni pari a circa il 20% (100.000 decessi)<sup>1</sup>. Dati essenzialmente sovrapponibili sono stati registrati nei Paesi della Comunità Europea (CE), con circa 400.000 decessi/anno<sup>2</sup>.

Gli studi di prevalenza effettuati sulla popolazione italiana originano prevalentemente dal rilevamento epidemiologico ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging) che, benché limitato alla sola fascia di popola-

zione con età compresa fra 65 ed 85 anni, risulta particolarmente preciso<sup>3,4</sup>. Lo studio ILSA indicava nel 2001 un'incidenza media pari al 3,35%/anno in questa fascia di età; se si considera che nel 2001 la popolazione italiana con età  $\geq 65$  anni ammontava a circa 10,5 milioni di abitanti, si possono stimare circa 160.000 nuovi casi/anno, cui vanno sommati i casi occorsi prima del 65° anno di età e le recidive, per complessivi 190.000 casi nel 2001 (tabella 1). Considerando i tassi di sopravvivenza si può stimare che vi siano oggi in Italia circa 850.000-950.000 pazienti sopravvissuti ad un ictus cerebrale.

Sulla base delle proiezioni demografiche ISTAT si prevede che in Italia la quota di anziani ( $\geq 65$  anni) aumenterà progressivamente dal 17,4% attuale ( $\sim 10,5$  milioni) al 24,5% del 2030 ( $\sim 14,5$  milioni): ciò porterà il parallelo aumento del numero netto di ictus in assenza di adeguate strategie sanitarie di prevenzione primaria.

Il 15-20% dei sopravvissuti ad un primo ictus cerebrale presenta residui neurologici gravi, con perdita dell'autonomia funzionale, mentre il 4-5% necessiterà di assistenza totale. I costi economici per il Sistema Sanitario Nazionale sono quindi particolarmente onerosi e, in conside-

razione del progressivo aumento della quota di anziani, l'impatto economico dell'ictus è destinato ad aumentare sensibilmente a parità di incidenza. Dall'insieme di queste considerazioni emerge in modo evidente la necessità di strategie di prevenzione primaria volte a ridurre i tassi di prevalenza della malattia e, di conseguenza, sia la mortalità sia la morbilità associata.

## Correlazione fra TIA, ictus e placca

Gli attacchi ischemici transitori e l'ictus sono fra loro correlati attraverso fattori di varia natura (tabella 2):

- metabolico-vascolare (tipo e dimensione della placca)
- cardiologica (presenza di aritmie, valvulopatie, ecc.)
- ematologica (porpora, deficit proteina C, ecc.).

## Dimensioni e localizzazione della placca

Sulla base di studi con ecocolor Doppler si è osservato che per stenosi  $\geq 50\%$  il rischio combinato di ictus più TIA è pari al 4%/anno<sup>5</sup>. Per stenosi  $\geq 75\%$  il rischio combinato di TIA ed ictus è pari a circa il 15%/anno, con un rischio di solo ictus pari al 4%/anno<sup>6</sup>. Quando il lume carotideo è occluso per oltre l'80%, il rischio combinato di

**Tabella 1.** Incidenza di ictus registrata in Italia da vari studi di sorveglianza epidemiologica. La media ponderata può essere valutata prossima al 3,35 eventi/1.000 soggetti/anno.

Fascia di età (anni)	Popolazione (mln)	Incidenza (x 1.000/anno)	Casi totali (numero)
0-44	32,7	0,13	4.251
45-54	7,8	0,82	6.396
55-64	6,8	2,50	17.000
65-74	5,9	8,50	50.150
75-84	3,4	22,20	75.480
$\geq 85$	1,2	32,40	38.880
<b>Totale</b>	<b>57,8</b>	<b>3,35</b>	<b>192.157</b>

**Tabella 2.** Fattori di rischio connessi all'embolizzazione delle placche carotidee.

Fattori di rischio tromboembolico		
Cardiaci	Ematologici	Vascolari-metabolici
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrillazione atriale</li> <li>• Flutter atriale</li> <li>• Prolasso mitralico</li> <li>• Endocardite infettiva</li> <li>• Chirurgia vascolare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Porpora trombotica trombocitopenica</li> <li>• Sickle cell disease</li> <li>• Deficit Proteina-C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stati di ipercoagulabilità</li> <li>• Iperglicemia</li> <li>• Placca soffice con capsula friabile</li> <li>• Displasia fibromuscolare</li> <li>• Stenosi arterie intracraniche</li> </ul>

TIA ed ictus sale al 46%/anno<sup>7</sup>. Questi dati sono stati confermati nello studio NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), nel quale anche in pazienti trattati adeguatamente con antiaggreganti ed antipertensivi, stenosi comprese fra il 70% ed il 90% comportavano un rischio di ictus ad un anno pari all'11%; tuttavia a fronte di un ulteriore ma modesto incremento della stenosi (~10%), ovvero con occlusioni comprese fra il 90 ed il 95%, il rischio di ictus triplicava (35%)<sup>8</sup>. Come precedentemente detto, anche la morfologia della placca è un predittore di rischio tromboembolico importante, almeno quanto le dimensioni e la localizzazione della stessa<sup>9,10</sup>.

### Morfologia della placca

Il rischio di incorrere in un ictus non è correlato solo alla presenza di stenosi carotidea, benché la probabilità di un evento ictale ad un anno aumenti linearmente con il grado di stenosi<sup>5</sup>: è noto che in presenza di una placca carotidea di grandi dimensioni ma strutturalmente stabile, ovvero poco propensa a rilasciare trombi, vi sia un rischio minore rispetto ad una placca di dimensioni minori ma strutturalmente instabile (friabile)<sup>9</sup>. Negli ultimi anni la natura biochimica e strutturale della placca è stata sottoposta ad indagini

estensive che, grazie a tecniche immunoistochimiche e di *imaging* particolarmente sofisticate, hanno consentito di valutare la composizione e la "consistenza" strutturale di placche asportate chirurgicamente dopo endoarterectomia carotidea o in altri siti. Nel recente studio di Thies e collaboratori si è osservato che pazienti trattati con PUFA n-3 prima dell'endoarterectomia per una durata media di circa 42 giorni (7-189 gg), presentavano placche più stabili rispetto ai controlli trattati con PUFA n-6<sup>11</sup>. La rapida incorporazione degli acidi grassi omega-3 nella placca, con la sua conseguente modificazione in senso antiinfiammatorio, antiproliferativo e quindi anti-aterotrombotico, sembra contribuire al minor numero di eventi fatali e non fatali osservato dopo supplementazione con tali sostanze sia negli studi osservazionali sia nei trials clinici di prevenzione secondaria.

### Strategie di prevenzione

Nel corso degli ultimi dieci anni sono state rilasciate da varie Istituzioni scientifiche le Linee Guida relative alla prevenzione primaria e secondaria della vasculopatia cerebrale. Tutti i documenti attualmente disponibili hanno in comune l'urgenza di individuare quanto più precoce-

mente possibile i fattori di rischio per ictus cerebrale. Complessivamente si tratta, salvo alcune eccezioni, degli stessi fattori di rischio già individuati per la malattia coronarica e complessivamente classificabili come modificabili e non modificabili.

In tabella 3 sono riportati i principali fattori di rischio modificabili sino ad oggi individuati, la loro prevalenza media nei pazienti con ictus cerebrale ed il rischio relativo associato a ciascuno di essi.

E' noto che nel 25-35% dei soggetti con diagnosi di ictus ischemico, si sono manifestati nei due anni precedenti uno o più episodi di TIA. Ciò è stato confermato da studi prospettici che hanno seguito per 12-24 mesi pazienti che presentavano attacchi ischemici transitori registrando una probabilità 10 volte maggiore di incorrere in un ictus nei 12 mesi successivi al primo TIA<sup>5,7</sup>. L'individuazione precoce dei pazienti con attacchi ischemici transitori costituisce pertanto un'importante moda-

---

**Gli acidi grassi omega-3 sono rapidamente "catturati" dal circolo ed incorporati nelle placche, dove contribuiscono a stabilizzarne la struttura.**

---

**Tabella 3.** Fattori di rischio modificabili osservati in pazienti con diagnosi di ictus ischemico, per ordine decrescente di importanza. Il Rischio relativo (RR) associato a ciascun fattore proviene da studi diversi ed è calcolato come valore medio (Dati da Benson 2000<sup>12</sup>, Elkind 1998<sup>13</sup>, Gorelick 1999<sup>14</sup>).

Fattore	Prevalenza	RR
Fibrillazione (valvulopatia)	1,5%	17
Iperensione	35%	4,2
Inattività	25%	2,7
Diabete	5%	2,7
Dislipidemia	25%	2,3
Fumo	25%	1,5

lità di screening e, qualora venisse individuata la presenza di stenosi carotidea, i pazienti dovrebbero essere trattati con modalità aggressiva per tutti i fattori di rischio presenti e con gli stessi obiettivi terapeutici previsti per il paziente con pregresso IMA. Per queste ragioni l'update del Maggio 2001 delle Linee Guida NCEP (National Cholesterol Education Program) ha previsto l'equivalenza del rischio fra diabete, sindrome pluri-metabolica, TIA ed infarto miocardico<sup>15</sup>. Questi soggetti devono quindi essere trattati con la stessa intensità terapeutica prevista in prevenzione secondaria (tabella 4).

### Miglioramento dello stile di vita

Benché il paziente con attacchi ischemici transitori o con diagnosi di malattia carotidea debba essere trattato con farmaci adeguati, l'ottimizzazione dello stile di vita rimane una condizione essenziale di prevenzione degli eventi maggiori. Allo stato attuale, numerosi studi osservazionali suggeriscono fortemente che la restrizione di alcool, fumo e dell'intake calorico, insieme ad una regolare attività fisica di tipo aerobico, migliorano la risposta del paziente al trat-

tamento. L'abolizione del fumo esercita un impatto significativo sul rischio di ictus: nello studio di Benson si è osservato che la riduzione del fumo rende la placca meno friabile e propensa al rilascio di trombi<sup>12</sup>. Inoltre, poiché l'eccesso di rischio connesso al fumo si riduce sensibilmente anche dopo i primi cinque anni dall'interruzione, è importante sottolineare che non è mai troppo tardi per smettere di fumare<sup>16</sup>.

### Terapia farmacologica

La terapia farmacologica deve essere rivolta alla riduzione dei fattori di rischio entro i valori previsti dalle Linee Guida internazionali. Uno dei problemi emersi negli ultimi anni consiste nella frequente constatazione della scarsa aderenza dei pazienti agli obiettivi terapeutici

previsti: ciò comporta riduzioni del rischio meno ampie di quelle attese se tutti i target venissero raggiunti. Inoltre la riduzione del rischio diviene ancora più modesta se più obiettivi vengono disattesi contemporaneamente.

### Riduzione della pressione arteriosa

Numerosi studi prospettici ben disegnati ed eseguiti su grandi numeri hanno dimostrato che nei pazienti ipertesi la riduzione dei valori pressori (<130/80 mmHg) è in grado di ridurre sensibilmente sia gli eventi su base ischemica sia quelli su base emorragica, con riduzioni del RR intorno al 40%<sup>17,18</sup>. È interessante notare che riduzioni importanti del rischio si registrano anche in soggetti molto anziani (>80 anni) ed in quelli con ipertensione sistolica isolata: nel primo caso è stata osservata una riduzione media del RR pari al 34%<sup>19</sup>, mentre nei pazienti con ipertensione sistolica isolata Staessen ha recentemente riportato riduzioni del rischio relativo pari al 30%<sup>20</sup>.

### Riduzione dell'ipercoagulabilità: quale ruolo per i PUFA n-3?

Nei soggetti che siano già incorsi in un ictus cerebrale sono spesso coesistenti fattori multipli di rischio, il cui effetto è multipli-

**Tabella 4.** Goal terapeutici da perseguire nel paziente con TIA: questi obiettivi sono gli stessi previsti nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica. Nell'ultima colonna ne è riportato l'impatto sul rischio relativo (RR). I valori si riferiscono ai risultati ottenuti dai vari studi di intervento sia in prevenzione primaria che secondaria.

Fattore di rischio	Obiettivo	RR (%)
Iperensione	<130/80 mmHg	-42
Colesterolo-LDL	<100 mg/dL	-25
Trigliceridi	<150 mg/dL	-20
Hb <sub>1a</sub>	<7%	-25

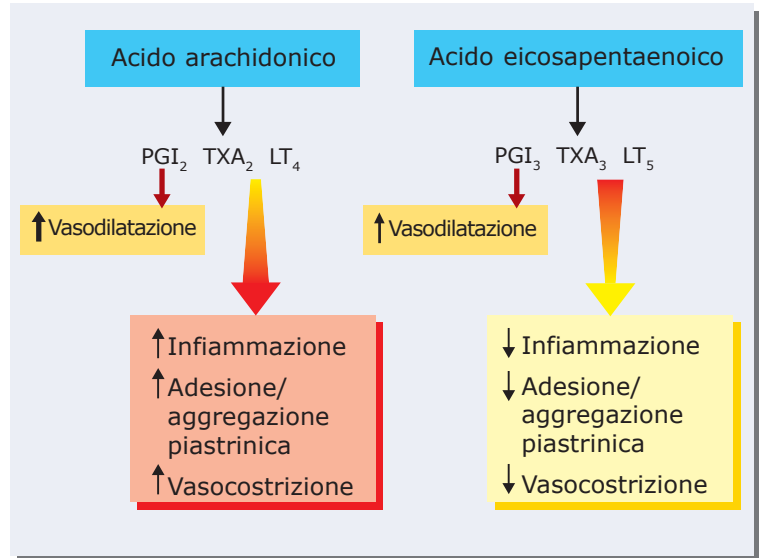
cativo piuttosto che additivo. La coesistenza di dislipidemia, ipertensione e diabete (o sindrome plurimetabolica) è evento frequente in questa classe di pazienti. A loro volta, sia la malattia diabetica franca sia le condizioni prediabetiche si caratterizzano per la presenza di disfunzione endoteliale e "attivazione" endoteliale in senso proaterogeno, proinfiammatorio e pro-trombotico, processi che sono alla base della formulazione e della instabilizzazione della placca aterosclerotica e, quindi, degli eventi clinici.

In questo contesto il trattamento antiaggregante con acido acetilsalicilico e/o con clopidogrel si è rivelato di efficacia certa ed ampia in prevenzione secondaria, ma le evidenze sembrano meno attendibili negli studi di prevenzione primaria<sup>1,21</sup>. In pazienti a rischio infatti, la riduzione degli eventi ischemici è in parte compensata dall'aumentata incidenza di ictus emorragici<sup>1</sup>. La riduzione degli ictus cerebrali osservata in pazienti trattati con PUFA n-3 o che assumevano grandi quantità di queste sostanze con l'alimentazione<sup>22,23</sup>, sembra oggi trovare un suo razionale biologico nel viraggio del profilo emostatico in senso antiaggregante ed antinfiammatorio. Ciò è direttamente correlato alla sostituzione nelle membrane cellulari dell'acido arachidonico (AA) con l'acido eicosapentaenoico (EPA): la riduzione dei livelli di AA a favore di più elevati livelli di EPA sposta l'equilibrio in senso antiaggregante, antinfiammatorio e vasodilatante (figura 1).

### Riduzione dell'ipercolesterolemia

La correlazione fra ipercolesterolemia, ictus e TIA è stata osservata in numerosi studi epide-

**Figura 1.** L'incremento delle concentrazioni di acido eicosapentaenoico e la parallela riduzione di quelle di acido arachidonico nelle membrane biologiche (endotelio, piastrine ed emazie circolanti) determina lo shift verso il Trombossano A<sub>3</sub> (TXA<sub>3</sub>), la Prostaglandina I<sub>3</sub> (PGI<sub>3</sub>) ed i Leucotrieni della serie 5 (LT<sub>5</sub>), composti inattivi (o meno attivi) rispetto a quelli generati dal metabolismo dell'acido arachidonico.



miologici, a partire dal MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)<sup>24</sup>. In questo studio si è osservato che il rischio di eventi fatali aumentava in modo lineare e con pendenza ripida della curva a partire da valori di colesterolemia totale  $\geq 200$  mg/dL (figura 2).

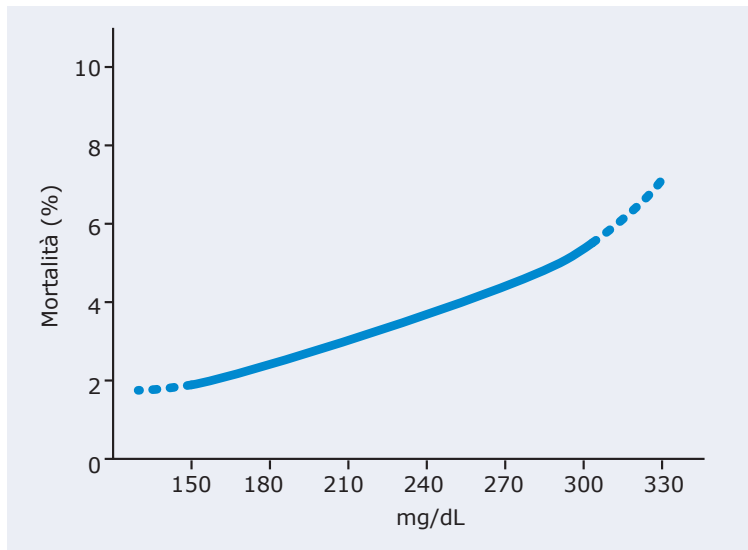
Risultati analoghi sono stati riportati anche da altri studi di sorveglianza epidemiologica, ma non da tutti. Nella recente analisi condotta da Bowman e collaboratori sui pazienti inclusi nel Physicians' Health Study non si è osservata alcuna correlazione statisticamente significativa fra colesterolemia totale (CT), HDL ed ictus ischemico, se non per le fasce di valori più elevate di CT<sup>25</sup>.

Per contro gli studi di intervento con statine hanno dato inequivocabilmente risultati positivi, con riduzioni del rischio molto elevate sia in prevenzione secondaria che primaria. Ne-

gli studi di prevenzione secondaria con simvastatina e pravastatina si sono registrati tassi di riduzione del rischio di ictus ischemico rispettivamente pari al 28% ed al 33%<sup>26,27</sup>. In entrambi i casi la riduzione degli eventi è divenuta significativa dopo il terzo anno di trattamento. Ciò suggerisce che il trattamento con statine deve essere precoce e di lunga durata.

Lo studio più ampio e significativo sugli effetti del trattamento con statine nella prevenzione degli eventi cerebrovascolari è ad oggi l'HPS (Heart Protection Study)<sup>28</sup>, nel quale sono stati inclusi complessivamente 20.536 pazienti<sup>29</sup>. Di questi, 3.280 presentavano diagnosi di malattia cerebrovascolare all'inclusione (pregresso ictus, TIA o endarterectomia); i rimanenti 17.256 erano ad elevato rischio cardiovascolare e possono essere a tutti gli effetti considerati come controlli.

**Figura 2.** Relazione fra livelli sierici di colesterolo e mortalità a sei anni per ictus nello studio MRFIT.



In questo contesto quindi, la recente sub-analisi dello studio HPS relativa all'ictus mette a confronto sia i risultati del trattamento verso il non trattamento, sia i risultati del trattamento attivo nei pazienti con diagnosi di cerebrovasculopatia (prevenzione secondaria) rispetto a quelli senza pregressa malattia cerebrovascolare (prevenzione primaria). I risultati di questa sub-analisi indicano una riduzione significativa degli eventi cerebrovascolari primari e secondari (ictus, TIA ed endoarterectomie) nei trattati con simvastatina (40 mg/die) rispetto ai controlli, già a partire dalla fine del secondo anno (figura 3).

In questo studio la riduzione degli ictus ischemici non è stata controbilanciata da alcun incremento delle forme emorragiche, un dato di bias presente in molti precedenti trial con statine (tabella 5).

L'analisi comparata di questi dati suggerisce che i benefici sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli osservati nel trattamento dei pazienti con malattia coronarica e che nei pazienti ad

alto rischio (prevenzione primaria) i benefici sono ancora maggiori rispetto a quelli indotti in soggetti con pregressa diagnosi di cerebrovasculopatia (prevenzione secondaria): mentre la riduzione del rischio relativo di ictus ischemico è pari al 19% in presenza di precedente diagnosi di cerebrovasculopatia, nei pazienti ad alto rischio ma senza diagnosi di ictus e TIA (an-

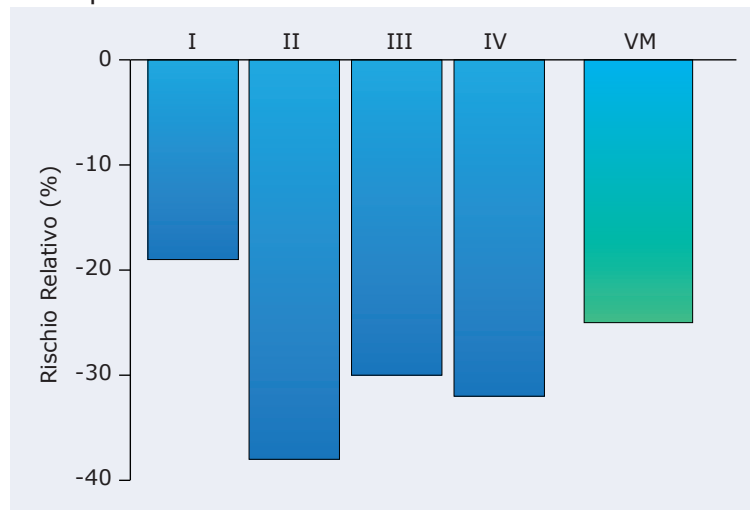
**Sulla base della sub-analisi dell'HPS relativa agli eventi cerebrovascolari, tutti i pazienti beneficiano significativamente del trattamento con simvastatina, con un rapporto costo/efficacia sensibilmente più favorevole in prevenzione primaria rispetto alla prevenzione secondaria.**

ziani, CAD e diabete) la riduzione è risultata pari al 33,3%.

**Trigliceridemia, colesterolo-HDL ed ictus: quale ruolo per i PUFA n-3?**

La relazione fra frazione -HDL, trigliceridemia ed eventi cerebrovascolari è spesso risultata debole (o non significativa) sia negli studi osservazionali sia in studi di intervento con statine<sup>30,31</sup>. In realtà, analoghe difficoltà di associazione sono state rilevate anche nei primi studi, con ipocolesterolemizzanti diversi dalle statine, fra colesterolo-LDL e cardiopatia ischemica. Con l'introduzione delle statine, ovvero con riduzioni delle LDL

**Figura 3.** Subanalisi dello studio HPS: efficacia del trattamento con simvastatina nel corso del follow-up: il rischio relativo si riduce progressivamente fra il I ed il IV anno con un valore medio (VM) nei trattati pari al 25%.



**Tabella 5.** Riduzione del rischio di ictus stratificato per tipo, gravità e pregressa diagnosi di cerebrovasculopatia nei pazienti trattati con simvastatina (S) rispetto al placebo (P). (Dati da Heart Protection Study Collaborative Group 2004<sup>28</sup>).

Gruppo di trattamento	Eventi osservati		RR (%)
	P	S	
<b>Ictus ischemico</b>	<b>409</b>	<b>290</b>	<b>-30,0</b>
Con cerebrovasculopatia	122	100	-19,0
Senza cerebrovasculopatia	287	190	-33,3
<b>Ictus emorragico</b>	<b>53</b>	<b>51</b>	<b>+0,0</b>
Con cerebrovasculopatia	11	21	+0,0
Senza cerebrovasculopatia	42	30	-40,0
<b>Ictus fatali</b>	<b>170</b>	<b>138</b>	<b>-19,0</b>
Con cerebrovasculopatia	58	56	-2,9
Senza cerebrovasculopatia	112	82	-23,1
<b>Ictus non fatali (lievi)</b>	<b>365</b>	<b>258</b>	<b>-30,0</b>
Con cerebrovasculopatia	94	95	+0,0
Senza cerebrovasculopatia	271	163	-38,7
<b>Totale eventi cerebrovascolari (media pesata)</b>	<b>585</b>	<b>444</b>	<b>-25,0</b>

>30% rispetto al basale, la relazione fra questo fattore di rischio e la cardiopatia ischemica è divenuta evidente e significativa. Per analogia, ciò suggerisce che anche nel caso delle HDL e dei trigliceridi, le variazioni dovrebbero essere molto elevate per apprezzarne la ricaduta sugli eventi cerebrovascolari. Inoltre numerosi studi hanno suggerito che la contemporanea riduzione delle LDL e/o dell'ipertensione tende a mascherare gli effetti positivi correlati all'incremento del colesterolo-HDL ed alla riduzione dei trigliceridi<sup>32-34</sup>. Un altro fattore di bias è certamente legato all'incidenza molto più bassa di ictus fatali rispetto agli IMA fatali, con necessità quindi di grandi campioni per ottenere dati statisticamente significativi.

Sulla scorta di questo background, studi osservazionali recenti, allestiti *ad hoc* per valutare l'impatto del colesterolo-HDL e dei trigliceridi sugli eventi cerebrovascolari, hanno cominciato a dare risultati incoraggianti. Nel British Regional Heart Stu-

dy 7.753 maschi (40-59 anni) sono stati seguiti per 16,8 anni<sup>35</sup>: l'analisi multivariata ha evidenziato una riduzione del rischio relativo di TIA ed ictus non fatali pari al 41% fra il quintile più basso di HDL (<32 mg/dL) e quello più alto (>52 mg/dL). Non si è osservata viceversa alcuna relazione significativa quando i valori di HDL sono stati associati agli ictus fatali: l'assenza di una relazione epidemiologica riflette però il numero troppo basso di eventi fatali (n=60) registrato nel corso del follow-up.

Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti nel Copenhagen City Heart Study, dove per ogni incremento di HDL pari a 39 mg/dL si è osservata una riduzione del rischio di ictus del 47%<sup>31</sup>. In questo studio, particolarmente lungo (12 anni) ed ampio (n=19.698), è stata anche osservata per la prima volta una relazione chiara e significativa fra livelli di trigliceridi e rischio di ictus, con un aumento del rischio relativo del 12% per 1 mmol/L (88,5 mg/dL) di incre-

mento dei trigliceridi rispetto al basale.

Per quanto riguarda gli studi di intervento è utile ricordare sia il VAHIT (Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial)<sup>36</sup> eseguito con gemfibrozil sia, ancora una volta, la sub-analisi HPS. I risultati di quest'ultimo studio sono riportati in tabella 6.

Poiché il colesterolo-HDL è correlato alla trigliceridemia (se <400 mg/dL) attraverso la formula di Friedewald:

$$\text{TG}/5 \text{ (mg/dL)} = \text{TC (mg/dL)} - \text{LDL-c (mg/dL)} - \text{HDL-c (mg/dL)}$$

e poiché i pazienti inclusi nella sub-analisi HPS avevano valori di trigliceridi <400 mg/dL, si può assumere che gli eventi ischemici registrati aumentavano proporzionalmente ai valori di TG e che il trattamento con simvastatina ha ridotto il rischio relativo in proporzione maggiore proprio nei pazienti con valori basali di trigliceridi più elevati.

**Tabella 6.** Riduzione degli eventi cerebrovascolari in relazione ai livelli di colesterolo-HDL (c-HDL). (Dati da Heart Protection Study Collaborative Group 2004<sup>28</sup>).

HDL-c (mg/dL)	Eventi (%)		RR
	P	S	
<35,0	5,6	4,7	-16,0
35,1-42,9	5,8	4,1	-29,3
≥43	5,7	4,1	-28,0

**Omega-3 e dislipidemia.** I quesiti che si pongono nella correlazione fra trigliceridemia e rischio di ictus sono essenzialmente due:

- 1 riduzioni più consistenti di questo parametro con farmaci più attivi delle statine (bezafibrati, niacina, PUFA n-3), possono indurre una riduzione del rischio più ampia?
- 2 esistono meccanismi di azione supplementari e distinti dall'effetto ipotrigliceridemizzante in grado di ridurre il rischio di ictus e TIA?

In studi clinici controllati l'assunzione di omega-3 si è dimostrata in grado di ridurre i livelli circolanti di trigliceridi in pazienti con forme severe (500-1.500 mg/dL) pari a circa il 45%, con incremento delle HDL del 13%<sup>37</sup>. Poiché la somministrazione di omega-3 può indurre down-regulation del recettore per le LDL (LDL-R) non controbilanciata da una minor sintesi epatica di colesterolo, esiste la possibilità che vi sia il parallelo aumento delle LDL, anche se di dimensioni maggiori e quindi meno aterogene in quanto meno suscettibili all'ossidazione. Comunque l'associazione con una statina metterebbe al riparo da incrementi indesiderati delle LDL. Studi con simvastatina ed atorvastatina in combinazione con omega-3 sono stati recentemente condotti da Nordoy e Durrington con riduzioni dei

trigliceridi comprese fra il 40% ed il 50%, aumenti delle HDL compresi fra il 10% ed 15% e senza alcun incremento delle LDL rispetto al solo trattamento con statina<sup>38,39</sup>.

Sulla scorta di questi dati l'impiego combinato di una statina con PUFA n-3 costituisce una misura molto efficace nei pazienti con dislipidemia di tipo IIb (iperlipidemia familiare combinata), di tipo III (disbetalipoproteinemia) e IV (ipertrigliceridemia familiare), quadri metabolici notoriamente gravati da elevato rischio aterogeno.

### **Omega-3 e viscosità ematica**

Numerosi studi sia osservazionali sia di intervento hanno dimostrato che i pazienti diabetici hanno un rischio 2-4 volte maggiore di eventi cardio- e cerebrovascolari<sup>40-42</sup>. L'aumento del rischio in questo sottogruppo di pazienti sembra essere correlato ad alterazioni importanti di alcuni parametri emoreologici, dall'incremento della viscosità ematica ad una minore deformabilità delle membrane eritrocitarie<sup>43,44</sup>.

La ridotta deformabilità eritrocitaria è a sua volta correlata a riduzione della velocità di flusso all'interno dei piccoli vasi, con rischio di impilamento di emazie e piastrine (iperaggregabilità) e conseguente stasi microvascolare. La supplementazione con acidi grassi omega-3 è in grado di modificare positiva-

mente questi parametri, sia intervenendo direttamente sulla deformabilità di membrana, in quanto i PUFA n-3 sostituendosi agli acidi grassi polinsaturi della serie omega-6 (PUFA n-6) nel doppio foglietto lipidico ne aumentano la fluidità, sia indirettamente riducendone la componente infiammatoria e proaggregante: ciò giustifica una delle primissime osservazioni epidemiologiche condotte da Bang e Dyerberg sul maggior tempo di sanguinamento rilevato nelle popolazioni Inuit della Groenlandia rispetto alla controparte danese<sup>45</sup>. L'aumento della velocità di transito delle emazie nei capillari periferici dopo supplementazione con acidi grassi omega-3 è stata inoltre dimostrata sperimentalmente nell'uomo già nella metà degli anni '80<sup>46,47</sup>.

Sulla scorta di queste evidenze, l'aggiunta di PUFA n-3 alle terapie standard eventualmente adottate si configura come un importante vantaggio nella riduzione degli eventi cerebrovascolari. L'attività svolta dai PUFA n-3 nella prevenzione sia primaria sia secondaria dell'ictus sembra quindi mirata a migliorare molti dei parametri coinvolti nell'aumentato rischio cardio- e cerebrovascolare (tabella 7).

## **Conclusioni**

L'insieme di questi dati suggerisce che, a fronte della carenza

---

**La somministrazione di acidi grassi omega-3 alla dose di 3 g/die risulta sicura ed efficace, da sola o in combinazione con statine ed antiaggreganti, per ridurre la trigliceridemia e migliorare il profilo emostatico ed emoreologico.**

---



**Tabella 7.** Potenziali attività antitrombotiche espresse dagli acidi grassi omega-3 sia in prevenzione primaria che secondaria.

Incremento	Riduzione
Prostaciclina I <sub>3</sub>	Lipoproteina (a)
Fibrinolisi	Fibrinogeno
Ossido nitrico (NO)	Adesività piastrinica
Deformabilità eritocitaria	Tromboxano A <sub>2</sub>

di studi di intervento *ad hoc* nella prevenzione dell'ictus con acidi grassi omega-3, esistono oggi basi fisiopatologiche certe, e suffragate da numerosi e concordanti dati epidemiologici, che indicano come utile la somministrazione di acidi grassi omega-3 nei pazienti ad elevato rischio vascolare. Sulla base delle Linee Guida NCEP precedenti

temente citate<sup>15</sup> devono essere considerati ad elevato rischio non solo i pazienti con precedenti eventi cardio- e cerebrovascolari, con pregressa endoarterectomia carotidea, bypass aortocoronarico o angioplastica percutanea (PTCA), ma tutti quelli con "rischio equivalente", ovvero diabetici, pazienti con TIA, con arteriopatìa degli arti inferiori

ri e sindrome plurimetabolica. Benché strategie di prevenzione di questo tipo possano sembrare particolarmente estensive e costose in termini di screening e trattamento, la riduzione dei tassi di prevalenza della malattia passa necessariamente per la "cattura ed il salvataggio" del maggior numero di soggetti a rischio, prima che il soggetto vada incontro ad un primo evento. In tal senso sarebbero auspicabili valutazioni di economia sanitaria su vasta scala per "pesare" in termini economici il rapporto costo/efficacia del trattamento standard da solo, rispetto al trattamento standard più omega-3, nei soggetti ad alto rischio. **TiM**

## Bibliografia

1. **Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA.** New evidence for stroke prevention. Scientific review. *JAMA* 2002; 288:1388-1395.
2. **Di Carlo A, Launer LJ, Breterler MM, et al.** Frequency of stroke in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. ILSA Working Group and the Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Italian Longitudinal Study on Aging. Neurology* 2000; 54 (Suppl 5):S28-S33.
3. **The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group.** Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. *Int J Epidemiol* 1997; 26:995-1002.
4. **Di Carlo A, Baldereschi M, Gandolfo C, et al; for the ILSA Working Group.** Stroke in an elderly population. Incidence and impact on survival and daily function. *The Italian Longitudinal Study on Aging. Cerebrovasc Dis* 2003; 16:141-150.
5. **Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, et al.** Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991; 22:1485-1490.
6. **Moore WS.** Vascular surgery: a comprehensive review. Philadelphia: WB Saunders, 1998:558.
7. **Chambers RB, Norris JW.** Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med* 1986; 315:860-865.
8. **Morganstein LB, Fox AJ, Sharpe BL, et al.** The risk and benefits of carotid endarterectomy in patients with near occlusion of the carotid artery. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Neurology* 1997; 48:911-915.
9. **Park AK, McCarthy WJ, Pearce WH, et al.** Carotid plaque morphology correlates with presenting symptomatology. *J Vasc Surg* 1998; 27:872-878.
10. **Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ, et al.** Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high grade stenosis. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Stroke* 1994; 25:304-308.
11. **Thies F, Garry JMC, Yaqoob P, et al.** Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:477-485.
12. **Benson RT, Sacco RL.** Stroke prevention: hypertension, diabetes, tobacco, and lipids. *Neurol Clin* 2000; 18:309-319.
13. **Elkind MS, Sacco RL.** Stroke risk factors and stroke prevention. *Semin Neurol* 1998; 18:429-440.
14. **Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, et al.** Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281:1112-1120.
15. **Executive Summary of the Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).** *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
16. **Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al.** Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993; 269:232-236.
17. **MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al.** Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. part1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-774.
18. **Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al.** Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277:739-745.

19. **Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al.** Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group*. *Lancet* 1999; 353:793-796.
20. **Staessen JA, Gasowski J, Wanf JG, et al.** Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865-872.
21. **Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I:** prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308:81-106.
22. **Zhang J, Sasaki S, Amano K, et al.** Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke: an ecological study. *Prev Med* 1999; 28:520-529.
23. **Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH.** The relationship between fish consumption and stroke incidence. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study (national Health and Nutrition Examination Survey). *Arch Intern Med* 1996; 156:537-542.
24. **Iso H, Jacobs DR jr, Wentworth D, et al.** Serum cholesterol levels and six years mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 1989; 320:904-910.
25. **Bowman TS, Sesso HD, Ma J, et al.** Cholesterol and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34:2930-2934.
26. **Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, et al.** Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *AM J Cardiol* 1998; 81:333-335.
27. **Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al.** Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The CARE Investigators. *Circulation* 1999; 99:216-223.
28. **Heart Protection Study Collaborative Group.** Effects of cholesterol lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or other high risk conditions. *Lancet* 2004; 363:757-767.
29. **Heart Protection Study Collaborative Group.** MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
30. **Papadakis JA, Mikhailidis DP, Winder AF.** Lipids and stroke: neglect of a useful preventive measure? *Cardiovasc Res* 1998; 40:265-271.
31. **Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J.** Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen city heart study. *Br Med J* 1994; 309:11-15.
32. **Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless Le, et al.** Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution and diabetes with risk of ischaemic stroke. *Diabetes Care* 1999; 22:1077-1083.
33. **Sacco RL, Wolf PA, Gorelick PB.** Risk factors and their management for stroke prevention. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 4):S15-S24.
34. **Di Miscio R, Marchioli R, Tognoni G.** Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10:85-92.
35. **Wannamethee SG, Shaper G, Ebrahim S.** HDL-cholesterol, total cholesterol and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 2000; 31:1882-1892.
36. **Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al.** Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341:410-417.
37. **Saynor R, Gillott T.** Changes in blood lipids and fibrinogen with a note on safety in a long term study on the effects of n-3 fatty acids in subjects receiving fish oil supplements and followed for seven years. *Lipids* 1992; 27:533-538.
38. **Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, et al.** An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart* 2001; 85:544-548.
39. **Nordoy A, Hansen JB, Brox J, et al.** Effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11:7-16.
40. **Beckman JA, Creager MA, Libby P.** Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287:2570-2581.
41. **Bonora E, Kiechl S, Oberholzer F, et al.** Impaired glucose tolerance, Type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: the prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* 2000; 43:156-164.
42. **Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al.** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-234.
43. **Barnes AJ, Locke P, Scudder PR, et al.** Is hyperviscosity a treatable component of diabetic microcirculatory disease? *Lancet* 1977; 2:789-791.
44. **Juhan I, Buonocore M, Jouve R, et al.** Abnormalities of erythrocyte deformability and platelet aggregation in insulin-dependent diabetics corrected by insulin *in vivo* and *in vitro*. *Lancet* 1982; 1:535-538.
45. **Bang HO, Dyerberg J.** The bleeding tendency in Greenland Eskimos. *Dan Med Bull* 1980; 27:202-205.
46. **Woodcock BE, Smith E, Lambert WH, et al.** Beneficial effect of fish oil on blood viscosity in peripheral vascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288:592-594.
47. **Bruckner G, Webb P, Greenwell L, et al.** Fish oil increases peripheral capillary blood cell velocity in humans. *Atherosclerosis* 1987; 66:237-245.