

## Ridurre il rischio cardiovascolare nel nefropatico Quale ruolo per i PUFA omega-3?

### To reduce cardiovascular risk in CKD patient What role for PUFA omega-3?

#### Summary

Chronic Kidney Disease (CKD) is burdened by a very high prevalence of cardiovascular diseases. They cause more than 50% of deaths among dialysis patients. Every effort must be done to face and treat all factors able to increase the cardiovascular risk. Dyslipidemia, inflammation, arterial hypertension, cardiac arrhythmia are some modifiable cardiovascular risk factors on which the PolyUnsaturated Fatty Acids (PUFA) of omega-3 series could play a positive effect. Some papers support this hypothesis, but sometimes their results do not fully agree, sometimes their intermediate end-points only suggest a possible positive effect. As a consequence, we need further studies to reach a good level of scientific basis.

Cancarini G. To reduce cardiovascular risk in CKD patient. What role for PUFA omega-3? *Trends Med* 2008; 8(2):59-71.

© 2008 Pharma Project Group srl

Key words:

**chronic kidney disease  
end stage renal disease  
cardiovascular risk  
dialysis  
omega-3  
fish oil  
cardiac arrhythmia  
inflammation**

#### Il problema cardiovascolare nella malattia renale cronica

La dislipidemia è un noto fattore di rischio cardiovascolare (CV); meno conosciuti sono i suoi effetti sulla progressione della nefropatia e sul ruolo che può avere incrementando il già elevato rischio CV insito nella malattia renale cronica (MRC). La relazione dislipidemia-MRC è in realtà biunivoca perché, a sua volta, la MRC determina alterazioni del profilo lipidico, creando un circolo vizioso che può accelerare la progressione verso l'insufficienza renale e la comparsa di eventi CV.

I pazienti con MRC soffrono di una forma secondaria di dislipidemia che imita la dislipidemia aterogenica dei pazienti insulino-resistenti (tabella 1). Sia la dislipidemia pre-esistente che quella secondaria

alla MRC possono contribuire alla velocità di peggioramento della MRC, e questo suggerisce che i fattori patogenetici responsabili della malattia vascolare cronica e della MRC siano molto più simili di quanto prima ritenuto<sup>1</sup>. Le alterazioni del profilo lipidico in corso di vari tipi di nefropatia ed a vari livelli di funzionalità renale, sono stati recentemente oggetto di una review esaustiva su questa rivista<sup>2</sup>.

La conoscenza degli effetti negativi derivanti da elevati valori lipidici non deve però far dimenticare l'importante ruolo fisiologico che essi svolgono nell'organismo. Essi sono fondamentali per la costruzione ed il mantenimento dell'integrità delle membrane e degli organuli cellulari e per il funzionamento della cellula *in toto*. Ne consegue che gli interventi farmacologici sul pro-

 **Giovanni Cancarini**  
U.O. Nefrologia  
A.O. Spedali Civili di Brescia  
Piazza Spedali Civili, 1  
25123 Brescia

**Tabella 1.** Caratteristiche della dislipidemia secondaria a malattia renale cronica.

- ↑ Trigliceridi (↑ VLDL remnants, ↑ IDL)
- ↑ Particelle LDL piccole e dense
- ↓ HDL colesterolo

filo lipidico dovrebbero tener conto dell'importante ruolo fisiologico da essi svolto.

L'effetto negativo dei fattori di rischio CV sul rene non deve meravigliare: è infatti noto che i fattori di rischio CV agiscono primariamente determinando un danno endoteliale ed il rene è un organo estremamente ricco di vasi e quindi di endotelio. Basti pensare che la portata renale plasmatica è di circa 625 mL/min/1,73 mq di superficie corporea, equivalente a circa 1200 mL di sangue al minuto. Questo significa che attraverso i reni, che rappresentano solo lo 0,4% del peso corporeo, fluisce quindi circa un quarto

della portata cardiaca al minuto. In altre parole, il flusso renale per grammo di tessuto è circa 70 volte superiore a quello medio del resto del corpo. Questo flusso è dovuto alla ricca vascolarizzazione renale, rappresentata dal milione di glomeruli con le loro arterie, venule e vene, i capillari peritubulari ed i *vasa recta*. Non stupisce quindi che il rene sia un bersaglio favorito dei fattori che agiscono negativamente su vasi ed endotelio. Ma questo non basta, fattori di rischio cardiovascolare tipici della MRC, i cosiddetti "fattori di rischio CV non-tradizionali", si affiancano a quelli noti e tradizionali incremen-

tando la probabilità di eventi cardiovascolari (tabella 2).

Risultato di tutto ciò è che, nella MRC, si assiste ad un progressivo incremento della mortalità CV, man mano che il Volume del Filtrato Glomerulare (VFG) decresce. Muntner e collaboratori hanno dimostrato che se il rischio di morte CV nelle persone con VFG > 90 ml/min è di 6,2/1000 pazienti-anno, esso quasi triplica, arrivando a 17,9/1.000 pazienti-anno, quando il VFG è compreso tra 70 e 89 ml/min e giunge fino a circa il sestuplo (37,2/1000 pazienti-anno) quando il VFG è inferiore a 70 ml/min<sup>3</sup>. Un altro Autore, utilizzando un cut-off di 65 mL/min ha evidenziato che, nei pazienti con valori inferiori, vi è aumento significativo sia della mortalità, totale e da eventi CV combinati, sia della morbilità per infarto miocardico e scompenso cardiaco<sup>4</sup>.

**Tabella 2.** Fattori di rischio cardiovascolare, tradizionali e non-tradizionali, che agiscono nei pazienti con malattia renale cronica.

	Tradizionali	Non-Tradizionali
Non-modificabili	Età Genere maschile Anamnesi familiare Menopausa Diabete	Livello di VFG Tipo di nefropatia Tossine uremiche
Modificabili	Iperensione arteriosa Ipertrofia ventricolare sinistra Ipercolesterolemia alto LDL colesterolo basso HDL colesterolo Ipertrigliceridemia Controllo glicemico Fumo Iperomocisteinemia Scarsa attività fisica	Espansione della volemia Anemia Proteinuria Calcemia e fosforemia Infiammazione Malnutrizione Stress Ossidativo Sistema Renina-Angiotensina Aumento dimetilarginina asimmetrica Squilibri elettrolitici Alterato rapporto NO/endotelina

Il culmine del rischio CV in corso di MRC è raggiunto nei pazienti dializzati. Foley e collaboratori, in uno studio condotto sul grande database dell'United States Renal Data System (USRDS), hanno dimostrato (figura 1) che i dializzati d'età compresa tra 25 e 34 anni presentano un rischio di morte per patologia cardiovascolare circa 500 volte maggiore rispetto a quello di un coetaneo non nefropatico<sup>5</sup>. Guardando la figura 1, da un altro punto di vista, è evidente che un paziente 25-35 enne ha la probabilità di incorrere in un evento CV simile a quella di un 85enne non nefropatico. L'insufficienza renale cronica pare quindi gravare, sulla probabilità di sopravvivenza di quel paziente, con un peso simile ad un incremento di età anagrafica di 55 anni. Di fatto, la patologia CV è la principale causa di morte tra i

pazienti dializzati, rendendo conto di circa la metà dei decessi, e qualunque intervento atto a ridurla deve essere messo in pratica. Le Linee Guida Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) della National Kidney Foundation (NKF) indicano che i pazienti con MRC, indipendentemente dal tipo di patologia renale primitiva, devono essere considerati nel gruppo a maggior rischio di sviluppare eventi cardiovascolari<sup>6</sup>.

### Benefici della somministrazione di omega-3 nel paziente con MRC

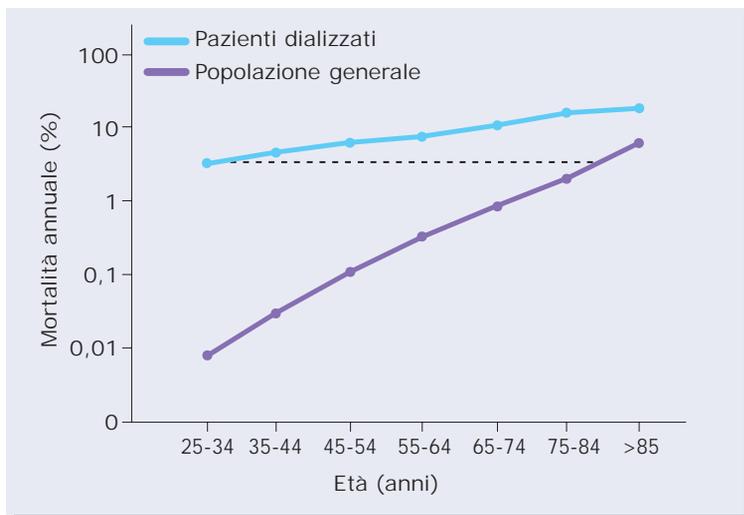
Se gli studi condotti in altre categorie di pazienti fossero estrapolabili ai pazienti con insufficienza renale, dovremmo attenderci anche in questi i benefici derivanti dalla somministrazione di PUFA ome-

ga-3. Ad oggi purtroppo, gli studi che hanno cercato di valutare gli effetti dei PUFA omega-3 nei pazienti con MRC sono ancora pochi e di dimensioni limitate. La povertà di studi clinici in questa popolazione dipende probabilmente dalla ridotta consapevolezza delle dimensioni epidemiologiche della malattia, che valutazioni recenti suggeriscono possa colpire il 10,9% della popolazione. Inoltre, alcuni studi sono caratterizzati da dimensioni del campione ridotte, ed in altri non è stata valutata la *compliance* del paziente al trattamento, misurabile solo dosando le concentrazioni plasmatiche di omega-3. Infine, vi è una notevole discordanza nelle dosi somministrate.

### Iperensione arteriosa

Nella metanalisi di Appel e collaboratori appare evidente che, fra gli 11 *trial* che avevano arruolato pazienti normotesi, solo in due si registrò una significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS), ed in uno la riduzione della pressione arteriosa diastolica (PAD)<sup>7</sup>. Tra i sei *trial* che avevano arruolato pazienti ipertesi non sottoposti a terapia anti-ipertensiva, due evidenziarono una riduzione statisticamente significativa della PAS e 4 anche della PAD. Le dosi di omega-3 somministrate erano generalmente superiori a 3 g/die. Per quanto riguarda i pazienti dializzati, vi sono 12 studi che hanno analizzato quest'aspetto, ma solo 4 erano randomizzati<sup>8</sup>. Tra quelli non randomizzati, tre riportarono riduzioni statisticamente e clinicamente significative della PA (16-30 mmHg di PAS e 7-15

**Figura 1.** Confronto della mortalità annuale per patologie cardiovascolari tra pazienti emodializzati e popolazione generale. La linea blu si riferisce a dati medi della popolazione generale; quella azzurra ai pazienti dializzati. La linea tratteggiata orizzontale serve ad indicare a quale età della popolazione generale si ha lo stesso rischio di morte CV di un paziente 25-34enne dializzato. Da notare che la scala delle ascisse è di tipo logaritmico, per cui ad ogni tacca corrisponde un aumento di 10 volte del rischio. (Modificata da Foley RN 1998<sup>5</sup>).



mmHg di PAD). Per contro, solo uno studio randomizzato confermò tale effetto. Allo stato attuale sono quindi necessari ulteriori studi per definire se gli omega-3 abbiano un reale effetto anti-ipertensivo, alle dosi comunemente utilizzate, nei pazienti in dialisi<sup>9</sup>.

### Stato infiammatorio e stress ossidativo

Uno degli omega-3, l'acido docosaesaenoico (DHA) svolge un importante effetto anti-infiammatorio, poiché è convertito in *resolvine* e *protectina* D1, due famiglie di sostanze endogene che svolgono un'importante azione anti-infiammatoria. In esperimenti di ischemia/riperfusion, la somministrazione di DHA ha ridotto i danni precoci conseguenti a queste manovre pro-infiammatorie, quali l'infiltrazione leucocitaria e l'attivazione macrofagica, ed anche la più tardiva fibrosi ad esse secondaria<sup>10</sup>.

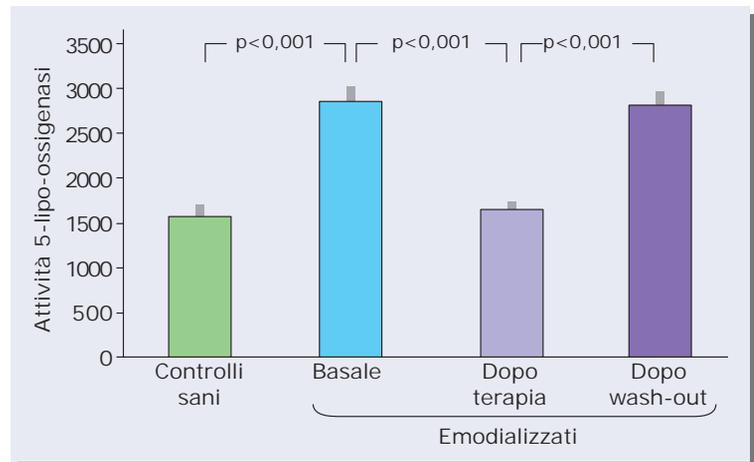
Taccone-Gallucci *et al.* hanno studiato il possibile ruolo degli omega-3 sullo stress ossidativo dei pazienti in emodialisi cronica<sup>11</sup>. Le premesse fisiopatologiche dello studio si basavano sul fatto che la formazione di specie reattive dell'ossigeno ed il rilascio di citochine pro-infiammatorie ed aterogene (Interleuchina 1- $\beta$  e Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) necessitano dell'attivazione della cascata dell'acido arachidonico, regolata dall'enzima 5-lipo-ossigenasi (5-Lox). L'attività di questo enzima è incrementata nelle cellule mononucleate dei pazienti con MRC sottoposti ad emodialisi. A 16 pazienti emodializzati furono somministrate 3 capsule/die contenenti 2.550-2.650 mg di omega-3 estratti da olio di pe-

sce e con un rapporto EPA/DHA di 1:2. Le variazioni dell'indice ossidativo A234/205, della produzione di LTB4 e dell'espressione ed attività della 5-Lox furono quindi valutate al basale, dopo 3 mesi di terapia e dopo altri 3 mesi di wash-out. I dati ottenuti in questo studio furono anche confrontati con controlli sani paragonabili per età.

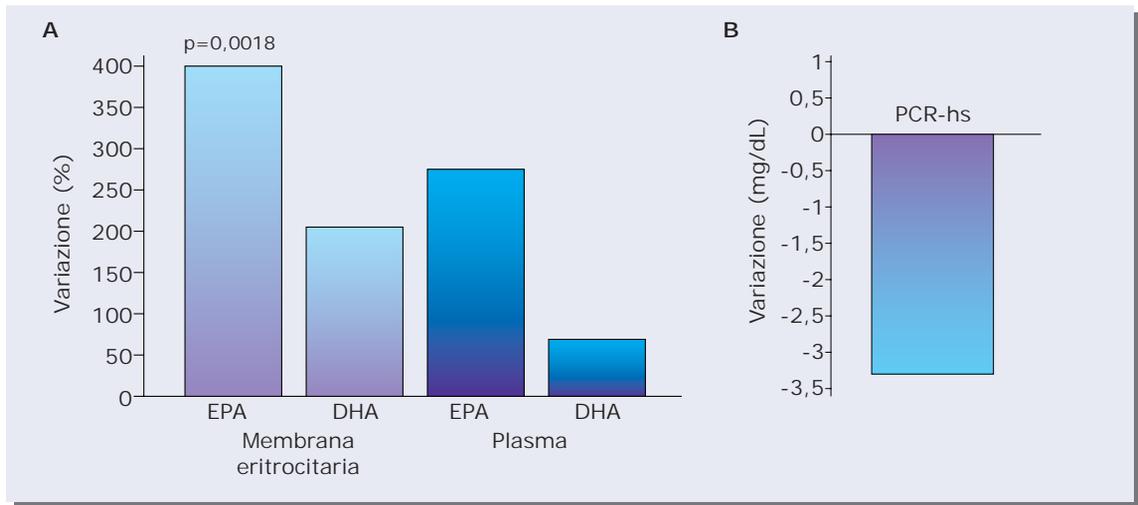
Nei pazienti emodializzati tutte le determinazioni eseguite mostrarono valori quasi doppi e significativamente maggiori ( $p < 0,001$ ) rispetto ai controlli. La somministrazione di omega-3 si associò ad una riduzione altamente significativa ( $p < 0,001$ ) di tutti i valori studiati, eccetto che per l'espressione di 5-Lox, ed i valori raggiunti dopo trattamento risultarono sovrapponibili a quelli della popolazione normale di controllo. Le analisi eseguite dopo 3 mesi di wash-out dimostrarono un ritorno alla situazione basale (figura 2). Discutendo i risultati, gli Autori sostengono che gli omega-3 non impediscono la sintesi di 5-Lox, ma agiscono

su di essa come inibitori non-competitivi. Poiché l'effetto ottenuto era non dissimile da quello osservato in altri studi che avevano utilizzato la vitamina E come antiossidante, il dubbio che i benefici del trattamento potessero essere associati all'azione antiossidante della vitamina E è stato fugato sulla base di semplici considerazioni quantitative<sup>12,13</sup>: in ogni capsula di omega-3 sono contenuti 0,6 mg di  $\alpha$ -tocoferolo, quindi con la dose praticata, l'introduzione giornaliera di 1,8 mg sembra insufficiente a determinare un effetto farmacologico così spiccato, considerato che tale dosaggio è ben inferiore alla *Recommended Daily Allowance* per questa vitamina, che è di 8 mg/die per le donne e 10 mg/die per i maschi. Tuttavia l'effetto della vitamina E non è dipendente dalle sole concentrazioni, ma anche dal rapporto con i suoi carrier plasmatici, trigliceridi e colesterolo, rendendo l'interpretazione dei dati più complessa<sup>14</sup>. L'importante riduzione di LTB4 che ha portato a valori inferiori a

**Figura 2.** Effetto della somministrazione giornaliera di 2.550-2.650 mg di omega-3 sull'attività della 5-lipo-ossigenasi in pazienti emodializzati. L'attività è espressa in pmol/min x mg di proteina. (Dati da Taccone-Gallucci M 2006<sup>11</sup>).



**Figura 3.** Variazioni rispetto al basale del contenuto eritrocitario e plasmatico di PUFA omega-3 (pannello A) e parallela variazione delle concentrazioni di PCR-hs (pannello B). (Dati da Saifullah A et al 2007<sup>24</sup>).



quelli dei volontari sani è stata invece suggerita essere effetto di una competizione dell'EPA con l'acido arachidonico come substrato della 5-Lox. I risultati di questo studio mostrano una riduzione quantitativamente notevole dell'attività della 5-Lox ad opera degli omega-3 e, poiché questo enzima gioca un ruolo importante nell'ossidazione delle LDL, fattore patogenetico dell'aterosclerosi, si può dedurre un effetto antiaterogenetico di tale terapia. Tuttavia, lo studio non riferisce se i valori di LDL si siano modificati durante la terapia e *hard endpoint*, quali morbilità o mortalità, non poterono essere inclusi a causa del *follow-up* troppo breve.

### Proteina C-reattiva

La proteina C-reattiva (PCR) costituisce un importante marcatore di flogosi sistemica e negli ultimi anni è stato valutato l'impatto di numerosi farmaci sulle concentrazioni di questa proteina soprattutto con tecniche di dosaggio ad alta sensibilità (PCR-hs), osservando per esempio che le

statine, oltre al loro effetto primario sulla colesterolemia, esercitano anche effetti ancillari su altri fattori di rischio, in particolare la PCR<sup>15,16</sup>. Il ruolo prognostico negativo della PCR è stato confermato da numerosi studi clinici che hanno dimostrato come elevati valori di questo marker correlino con aumentato rischio di eventi tromboembolici e di insufficienza ventricolare sinistra, una condizione ad elevata prevalenza nel paziente con MRC<sup>17-19</sup>. Molto recentemente l'incremento della PCR è stato associato anche ad aumentata mortalità e più rapida progressione nei pazienti con malattia renale<sup>20,21</sup>. La possibilità quindi di intervenire su questo fattore di rischio è particolarmente allettante nel paziente nefropatico e l'uso dei PUFA omega-3 si candida

***I PUFA omega-3 sembrano esercitare un potente effetto antiaterogeno inibendo, per competizione con l'acido arachidonico, la 5-Lox.***

come un'interessante modalità di intervento. I risultati degli studi condotti nei pazienti con insufficienza renale sono promettenti ma non sempre univoci.

In uno studio randomizzato, condotto in doppio cieco in pazienti con insufficienza renale (creatinemia pari a 1,7-4,5 mg/dL) sono stati somministrati al gruppo in trattamento attivo 2,4 grammi di n-3 PUFA, rilevando una riduzione marginalmente non-significativa (*p*=0,06) della proteina C reattiva misurata col metodo ad alta sensibilità<sup>22</sup>. In Portogallo un gruppo di pazienti dializzati e con proteina C reattiva ad alta sensibilità inferiore a 5 mg/dL, ha accettato di consumare un sandwich con sardine conservate in ciascuna delle tre sedute dialitiche settimanali. Nei pazienti appartenenti al terzile maggiore di PCR e nei diabetici si è riscontrata una significativa riduzione della PCR (*p*=0,047 e *p*=0,034 rispettivamente)<sup>23</sup>. Più recentemente, è stato pubblicato uno studio pilota, prospettico e randomizzato, in pazienti emodializzati assegna-

ti al trattamento con due capsule/die di omega-3 (340 mg di EPA più 170 mg di DHA), le dosi raccomandate dall'American Heart Association: dopo 12 settimane di trattamento si è osservato un sensibile incremento di EPA e DHA, con parallela riduzione dei valori di proteina C reattiva rispetto ai controlli (figura 3).

Risultati in parte sovrapponibili sono stati riportati da Imselfarb e associati su 57 pazienti emodializzati, randomizzati a ricevere placebo o gamma tocoferolo (308 mg) più DHA (800 mg): nei pazienti in trattamento attivo si è registrata una significativa riduzione delle concentrazioni di Interleuchina-6 (IL-6), della conta leucocitaria totale e del numero di neutrofili, mentre non si sono osservate riduzioni delle concentrazioni di Proteina C-reattiva<sup>25</sup>.

Simili risultati sono stati ottenuti con la somministrazione giornaliera di 2,4 grammi di PUFA per 2 mesi, sempre in pazienti emodializzati<sup>26</sup>. Prima della somministrazione dei supplementi, le concentrazioni di EPA erano inversamente correlate a quelle di TNF-alfa ed IL-6, mentre dopo somministrazione di PUFA è sta-

---

***I PUFA omega-3 esercitano importanti effetti antinfiammatori nel paziente con malattia renale cronica o nei pazienti in dialisi; tuttavia i benefici clinici in termini di miglioramento della prognosi renale e di riduzione della mortalità/morbilità cardiovascolare dovranno essere valutati in trial clinici opportunamente disegnati.***

---

ta rilevata una significativa riduzione delle due citochine ed un significativo incremento di HDL, albuminemia ed emoglobina. I benefici clinici a lungo termine su mortalità e morbilità nei pazienti con MRC dovranno essere valutati opportunamente con studi di dimensioni e durata adeguata.

### **Dislipidemia**

Esperimenti genetici hanno mostrato che gli omega-3 modulano l'espressione di geni che regolano l'attività lipolitica e lipogenica ed agiscono anche su sequenze che regolano l'adesione e la proliferazione cellulare e la regolazione dei meccanismi di trascrizione<sup>27</sup>. A dosi superiori a 3 g/die, gli omega-3 sembrano in grado di ridurre la trigliceridemia di circa il 25%, di aumentare le LDL del 5-10% e in misura inferiore al 5% le HDL<sup>28</sup>.

Quattro studi sono stati condotti in modo prospettico randomizzato su pazienti dializzati. In uno studio cross-over in doppio cieco su 16 pazienti dializzati, Donnelly e collaboratori hanno mostrato un trend favorevole, benché statisticamente non significativo, di riduzione dei trigliceridi. Questo trend diveniva invece statisticamente significativo se si escludeva 1 paziente con valori di trigliceridemia troppo elevati per essere ridotti adeguatamente con il dosaggio utilizzato<sup>29</sup>.

In un altro studio prospettico randomizzato su 60 pazienti allocati rispettivamente all'assunzione di omega-3 (1,5 g/die), olio di granoturco, olio di sesamo o placebo, i primi due supplementi (omega-3 ed olio di granoturco) hanno aumentato le HDL e ridotto le

LDL in misura statisticamente significativa<sup>30</sup>. Anche i rapporti tra LDL-colesterolo e HDL-colesterolo e trigliceridi/HDL-colesterolo si sono ridotti significativamente. L'incremento della dose di omega-3 ha permesso inoltre di ridurre in misura ancora maggiore i trigliceridi.

Nel terzo studio, 38 pazienti (22 in emodialisi e 16 in dialisi peritoneale) con elevati livelli di lipoproteine e LDL-ossidate sono stati randomizzati al trattamento con acido eicosapentaenoico o placebo per 3 mesi. Il farmaco ha ridotto significativamente i livelli di LDL-ossidate, di trigliceridi e di colesterolo totale, mentre, dopo un periodo di wash-out di altri 3 mesi, i valori ritornarono ai precedenti livelli basali<sup>31</sup>.

Complessivamente questi dati suggeriscono che la supplementazione con PUFA omega-3 nei pazienti in dialisi o con malattia renale cronica migliora l'infiammazione subclinica a livello sistemico, come dimostrato dalla riduzione della PCR, di IL-6, TNF-alfa e neutrofili circolanti, e che tali effetti sono indipendenti da quello primario sui trigliceridi.

### **Apparato cardiovascolare**

Esiste ormai un'evidenza sperimentale e clinica che l'assunzione di omega-3, con la dieta o con supplementazione farmacologica, riduce l'incidenza di morte cardiaca improvvisa. Questo risultato dipenderebbe da vari effetti<sup>32,33</sup>: bradicardizzante (mediamente -3 pulsazioni/minuto, ma fino a 6 in uno studio<sup>34</sup>), antiaritmogenico, riduzione delle resistenze periferiche (riduzione della PAS di 3-5 mmHg e del-

la PAD di 2-3 mmHg) e miglioramento della compliance cardiaca diastolica. Gli omega-3 assunti con la dieta o con supplementi farmacologici sono rapidamente incorporati nei fosfolipidi delle membrane cellulari dei cardiomiociti, e questo è probabilmente il principale meccanismo che determina i loro effetti positivi a livello cardiaco<sup>35,36</sup>.

### *Basi fisiopatologiche degli effetti cardiovascolari degli omega-3*

L'effetto cardiaco si manifesterebbe quindi primariamente sui meccanismi cellulari di trasmissione del segnale (canali del calcio, scambio  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  e mobilitazione del calcio dai compartimenti intracellulari), ma anche su taluni meccanismi di regolazione intracellulare (attivazione delle fosfolipasi, sintesi di eicosanoidi, effetti su recettori di protein-kinasi)<sup>37</sup>. L'effetto sui canali ionici dipenderebbe da modifiche spaziali della membrana cellulare che, grazie all'inserimento degli omega-3 permette la restrizione degli spazi attraverso i quali avvengono gli scambi ionici. *In vitro*, quest'effetto degli omega-3 è dose-dipendente.

In uno studio caso-controllo compiuto su pazienti ultrasessantacinquenni nell'ambito del Cardiovascular Health Study, i "casi" consistevano in pazienti con infarto miocardico fatale o morte da altra malattia ischemica (n = 54) e infarto non-fatale (n = 125)<sup>38</sup>. I "controlli" erano confrontabili per sesso ed età. Dai dati esaminati emerge che una maggior concentrazione di DHA ed EPA era associata ad un minor rischio di attacco ischemico fatale, ma non ad infar-

to miocardico non fatale. Questa apparente contraddizione è risolta dagli Autori ricordando l'effetto antiaritmogenico degli omega-3: infatti, le concentrazioni maggiori di DHA ed EPA non prevenivano l'infarto, ma solo gli eventi fatali, spesso dipendenti dallo scatenamento di una crisi aritmica.

### *Effetti antiaritmogenici*

A sostegno di questa ipotesi vi sono i risultati di uno studio prospettico randomizzato che ha dimostrato come la supplementazione con omega-3 riduceva significativamente il rischio di ischemia miocardica fatale, e che tale effetto era principalmente dovuto alla riduzione dei casi di morte cardiaca improvvisa<sup>39</sup>. In altri lavori si era dimostrato che più elevate quantità alimentari di omega-3, e più elevate concentrazioni degli stessi nella membrana eritrocitaria o maggiori concentrazioni ematiche, riducevano il rischio d'arresto cardiaco e di morte improvvisa<sup>40,41</sup>.

Probabilmente l'effetto protettivo degli omega-3 a livello cardiaco si esplica principalmente, almeno nel breve-medio termine, con l'azione antiaritmogenica e stabilizzante di membrana. Per questo motivo, gli studi che hanno valutato l'eventuale beneficio di alti apporti alimentari di omega-3 sulla incidenza di malat-

tia ischemica miocardica non-fatale, non si sono conclusi positivamente<sup>42</sup>.

Nella pratica clinica, il dato più significativo associato all'assunzione di omega-3, consiste nella riduzione dei casi di morte cardiaca improvvisa nei pazienti sopravvissuti a precedente infarto miocardico, come dimostrato nel GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico)<sup>39</sup>. I risultati di questo mega-trial sono stati incorporati nelle nuove Linee-Guida che includono la somministrazione degli omega-3 nella terapia del post-infarto.

In una situazione stressante quale l'intervento cardiaco con by-pass cardiopolmonare, la somministrazione di dosi elevate di omega-3 ha nettamente ridotto i valori di troponina-I il giorno successivo all'intervento<sup>43</sup>. Infine, è stato dimostrato sperimentalmente l'incremento del periodo refrattario secondario alla somministrazione di omega-3, un'alterazione elettrofisiologica che potrebbe sostanzialmente ridurre il rischio di fibrillazione atriale<sup>44</sup>.

I positivi effetti antiaritmogenici degli omega-3 sono stati ben documentati da Calò e collaboratori in 160 pazienti sottoposti ad intervento di by-pass aorto-coronarico con la somministrazione di PUFA alla dose di 2 grammi/die<sup>45</sup>: fibrillazione atriale è occorsa solo nel 15,2% dei pazienti trattati contro il 33,3% dei controlli. Inoltre, il decorso postoperatorio dei pazienti inclusi nel braccio di controllo è risultato meno favorevole, con una durata della degenza superiore del 12,3% rispetto ai trattati.

---

***Nei pazienti con malattia renale terminale la somministrazione di PUFA omega-3 riduce i tassi di morte cardiaca improvvisa in misura simile a quella osservata nel post-infarto.***

---

Le dimostrazioni dell'effetto antiaritmogenico degli omega-3 sono tali da farli includere, in una recente review, tra le terapie consigliate per il trattamento senza farmaci antiaritmici convenzionali della fibrillazione atriale<sup>46</sup>. L'effetto antiaritmogenico degli omega-3 potrebbe svolgere un ruolo importante nei pazienti in emodialisi, nei quali avvengono brusche modificazioni delle concentrazioni elettrolitiche e dell'equilibrio acido-base. Mediamente, un paziente giunge in dialisi con valori di potassiemia prossimi a 6 mEq/L ed un certo grado di acidosi, una condizione metabolica legata alla mancata eliminazione del potassio e delle valenze acide introdotte con l'alimentazione. In 4 ore la potassiemia è portata a valori prossimi od inferiori a 4 mEq/L, mentre il pH ematico vira verso l'alcalosi. Contemporaneamente possono avvenire modificazioni delle concentrazioni di calcemia e magnesemia, in base alle differenti concentrazioni di questi elementi nel plasma e nella soluzione dializzante. Non ultimo, la rapida riduzione del volume intravascolare, non sempre rimpiazzato in tempi adeguati dal *refilling* dallo spazio extravascolare può favorire, insieme agli altri meccanismi sopra citati, alla comparsa di aritmie atriali.

### **Omega-3 ed aritmie nei pazienti dializzati**

Numerosi lavori hanno focalizzato l'attenzione sull'aritmia negli emodializzati, specie quella post-dialitica. Bozbas e collaboratori hanno trovato battiti prematuri ventricolari nell'85% dei pazienti esaminati<sup>47</sup>. Il 37% di questi

pazienti era classificato come aritmie ventricolari complesse, correlate a presenza di malattia coronarica, ipertensione e dispersione dell'intervallo QT corretto. Nel 56% dei pazienti vi erano battiti prematuri atriali e nel 16% fibrillazione atriale. Queste aritmie sopraventricolari erano correlate solamente all'età dialitica. L'elevata frequenza di aritmie ha indotto gli Autori a suggerire che queste siano responsabili dell'elevata incidenza di morte cardiaca improvvisa notata nei pazienti in emodialisi. Questa ipotesi è suffragata dal fatto che il rischio di arresto cardiaco in pazienti con infarto miocardico acuto è superiore nei pazienti in dialisi rispetto a quelli non in dialisi<sup>48</sup>. In base a questi riscontri, lo stesso Autore aveva caldamente suggerito la presenza di un defibrillatore in ogni Centro di Dialisi<sup>49</sup>.

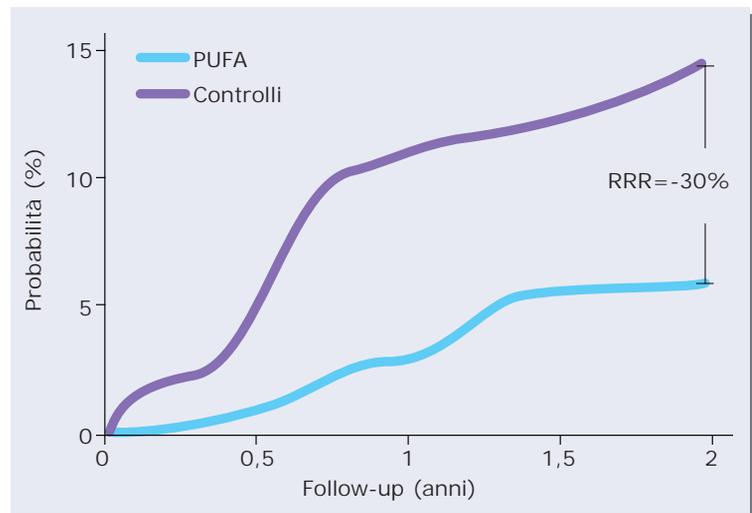
La correlazione tra variazioni elettrolitiche intradialitiche e morte improvvisa è fortemente sostenuta dal riscontro di

una maggiore mortalità nelle giornate di lunedì e martedì che seguono un intervallo interdialitico più lungo (68 ore anziché 44 ore) e quindi hanno maggiori variazioni elettrolitiche e di volemia<sup>50,51</sup>.

Uno studio prospettico randomizzato danese, svolto con lo scopo di valutare la capacità degli omega-3 di prevenire gli eventi vascolari in 206 emodializzati, ha mostrato che i PUFA omega-3 non riuscivano a ridurre l'end-point combinato di mortalità ed eventi CV, pur riuscendo a ridurre significativamente il numero di infarti miocardici (4 vs 13;  $p=0,036$ ) (figura 4) e di eventi coronarici maggiori (7 vs 17;  $p=0,043$ )<sup>52</sup>.

Un altro importante fattore di rischio da considerare, nel valutare il rischio CV del paziente uremico, è la sindrome metabolica. Dati sperimentali nel ratto indicano che la somministrazione di n-3PUFA riduce la dislipidemia, migliora la sensibilità all'insulina, riduce le dimensioni degli adipociti

**Figura 4.** Probabilità di infarto del miocardio nei trattati con PUFA omega-3 rispetto ai controlli: tale andamento corrisponde ad una riduzione del rischio relativo (RRR) di IMA a 2 anni pari al 30%. (Dati da Svensson A et al. 2006<sup>52</sup>).



che divengono più sensibili all'insulina e rilasciano una minor quantità di acidi grassi. Inoltre, nei muscoli si assiste alla normalizzazione delle vie metaboliche del glucosio ed, infine, nelle cellule beta-pancreatiche isolate il contenuto di lipidi e di glucosio si normalizza<sup>53</sup>.

Non va infine dimenticato il problema dei diabetici che hanno un rischio di malattie CV circa triplo rispetto alla popolazione generale. I diabetici rappresentano, negli Stati Uniti, circa il 50% dei pazienti in trattamento dialitico; in Italia la percentuale attuale è di poco inferiore al 20%, ma con tendenza all'aumento. Gli effetti della supplementazione con omega-3 in questa tipologia di pazienti sono stati recentemente valutati in una review<sup>54</sup> e molti quesiti attendono ancora una risposta che dovrebbe venire dai numerosi studi in corso<sup>54</sup>. Infine, considerata l'elevata prevalenza di malattia aterosclerotica nei pazienti dializzati, l'effetto stabilizzante sulla placca esercitato dagli omega-3, potrebbe costituire un importante aiuto nel controllare l'evoluzione di tale patologia in questi pazienti<sup>55</sup>.

### Accesso vascolare

La conoscenza delle capacità anti-aggreganti ed antitrombotiche degli omega-3 ha fatto ipotizzare un loro possibile ruolo nel mantenimento della pervietà della fistola artero-venosa per emodialisi. Se a ciò si aggiunge anche un possibile ruolo anti-proliferativo sull'endotelio, è chiaro che le probabilità di un'azione positiva aumentano. Shah e associati hanno documentato che la supplementazione di ome-

ga-3 determina, nei confronti del placebo, un incremento importante della vasodilatazione endotelio-dipendente dell'arteria brachiale ( $20,4\% \pm 13,2\%$  vs  $9,9\% \pm 5,4\%$ ;  $p=0,036$ ) e della vasodilatazione endotelio-indipendente mediata dalla nitroglicerina ( $32,6\% \pm 16,8\%$  vs  $18,0\% \pm 14,9\%$ ;  $p=0,043$ )<sup>34</sup>.

Per quanto riguarda l'interazione piastrine-monociti, un lavoro prospettico randomizzato, per ora disponibile solo sotto forma di abstract, rivela che l'assunzione di 500 grammi di pesce ricco in fish-oil alla settimana per 4 settimane provoca, in volontari sani, una riduzione degli aggregati piastrine-monociti del 35%, altamente significativa dal punto di vista statistico ( $p < 0,01$ )<sup>56</sup>. Il numero di aggregati circolanti è risultato inversamente correlato ai livelli plasmatici di omega-3. Se questo effetto fosse confermato anche negli uremici, potrebbe costituire un segnale positivo per migliorare la sopravvivenza degli accessi vascolari.

Un altro spunto interessante nasce da una ricerca condotta in soggetti di età medio-avanzata nei quali è stato trovato che il contenuto piastrinico di PUFA omega-3 ed il rapporto omega-3/omega-6 è inversamente correlato alle concentrazioni sieriche di omocisteina<sup>57</sup>. La somministrazione di omega-3 potrebbe perciò ridurre il rischio trombotico secondario ad iperomocistemia con effetti positivi sia sulla mortalità/morbilità CV, sia sulla sopravvivenza dell'accesso vascolare. Questo punto è di particolare interesse nei pazienti dializzati che hanno livelli plasmatici elevatissimi di omocisteina e che si ridu-

cono parzialmente con la somministrazione di folati, raggiungendo solo raramente i valori massimi di riferimento. Diskin e collaboratori hanno riferito un effetto positivo, anche se statisticamente non significativo, della somministrazione di 3 g/die di omega-3 per 6 mesi<sup>58</sup>. In uno studio randomizzato, pazienti con recente inserimento di protesi vascolare ed in trattamento con 3,2 g di omega-3/die hanno ottenuto ad un anno, il mantenimento della pervietà dell'accesso nel 76% dei casi, contro il 15% osservato nel braccio placebo<sup>59</sup>. Questo risultato non è stato tuttavia confermato da un recente studio statunitense, condotto anch'esso su pazienti con protesi vascolare appena instaurata, che non ha dimostrato benefici significativi nel gruppo trattato con omega-3 rispetto al gruppo placebo<sup>60</sup>. Come si può notare, anche in questo caso i dati sono discordanti e sono necessari altri studi per definire il reale impatto clinico degli omega-3 sulla protezione degli accessi vascolari nel dializzato. Per rispondere meglio a questi quesiti è in corso uno studio multicentrico, randomizzato ed in doppio cieco in pazienti emodializzati incidenti, la cui osservazione inizia al momento della creazione dell'accesso vascolare. Lo studio comprenderà 232 pazienti e valuterà la pervietà primaria della fistola nativa nel primo anno. End point secondario è la valutazione degli effetti dei PUFA omega-3 sui fattori che possono favorire la comparsa di stenosi o di trombosi<sup>61</sup>. Per quanto riguarda la possibilità di un effetto positivo su protesi vascolari utilizzate come acces-

so dialitico, uno studio prospettico randomizzato non ha dimostrato effetti significativi sulla pervietà primaria dello stesso<sup>62</sup>.

### Come somministrare gli omega-3

Le osservazioni iniziali sulla bassa prevalenza di malattie CV nelle popolazioni con dieta a base di pesce, suggeriscono che un cambiamento dietetico in questo senso potrebbe essere sufficiente a risolvere il problema. Tuttavia, nelle nazioni occidentali l'assunzione di omega-3 con la dieta è di circa 100-200 mg/die, contro gli almeno 400-600 mg/die che rappresentano la dose capace di ridurre il rischio di malattie CV<sup>63</sup>. Di fatto, è noto che suggerimenti di importanti cambiamenti nelle abitudini alimentari non ottengono spesso una buona compliance da parte dei pazienti e questa,

per le sostanze in questione, non potrebbe essere valutata da determinazioni laboratoristiche di routine. Un altro punto da considerare è che non è sufficiente suggerire un maggior consumo di pesce, ma devono anche essere strettamente indicate le specie ittiche a maggior contenuto di omega-3. L'indicazione delle specie più idonee al consumo alimentare deriva dalla constatazione che, oltre ad un elevato contenuto di omega-3 vi devono essere basse concentrazioni di metilmercurio, un inquinante altamente tossico e frequentemente presente in alcune specie di "pesce azzurro". E' noto infatti che in alcune specie ittiche, il contenuto di omega-3 è più basso che in altre, mentre aumenta in modo importante quello di metilmercurio, i cui effetti negativi potrebbero prevalere sugli effetti favorevoli dei primi. Una pubblicazione in corso di

stampa analizza in dettaglio la questione<sup>64</sup>.

Nei pazienti emodializzati il consumo di pesce è inferiore a quanto prescritto dall'American Heart Association, soprattutto se si considera l'elevato rischio vascolare di questa tipologia di pazienti<sup>65</sup>. Va anche ricordato che, oltre ai pesci, anche alcuni formaggi hanno un buon contenuto di omega-3, ma con questi alimenti si pone il problema dell'apporto di sale e di altri grassi (tabella 3).

Di conseguenza, nei casi in cui l'aderenza del paziente alla dieta consigliata non appare elevata o non vi è disponibilità adeguata delle specie ittiche consigliate, è necessario ricorrere alla somministrazione di supplementi purificati. Se poi si considerano le raccomandazioni dell'American Heart Association che invitano ad assumere 2-4 grammi di DHA/EPA al dì<sup>66</sup> si deduce

**Tabella 3.** Contenuto di acido  $\alpha$ -linolenico (ALA), acido eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA) in pesci e formaggi. I valori esprimono i grammi per 100 grammi di parte edibile. (Adattata da Hauswirth CB 2004<sup>70</sup> e Howe P 2003<sup>71</sup>).

	ALA	EPA	DHA	Totale
<b>PESCI</b>				
Sgombro	0,1	0,9	1,6	2,6
Trota di lago	0,4	0,5	1,1	2,0
Aringa	0,1	0,7	0,9	1,7
Tonno pinne blu	-	0,4	1,2	1,6
Storione	Tr	1,0	0,5	1,5
Acciuga	-	0,5	0,9	1,4
Salmone	0,2	0,3	0,9	1,4
Pesce azzurro	0,0	0,4	0,8	1,2
Anguilla	0,7	0,1	0,1	0,9
Trota iridea	0,1	0,1	0,4	0,6
Tonno	-	0,1	0,4	0,5
Pesce spada	-	0,1	0,1	0,2
<b>FORMAGGI</b>				
Alpino (Svizzera)	-	-	-	1,6
Emmental	-	-	-	1,2
Cheddar	-	-	-	0,7

che solo una corretta supplementazione dietetica permette di raggiungere questi obiettivi. Le raccomandazioni sul rapporto consigliato omega-6/omega-3 sono disponibili e aggiornate sul sito della International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids<sup>67</sup>. La riduzione del 30% dei valori di trigliceridemia con dosi di 4 g/die di omega-3 è accompagnata da un modesto incremento di LDL<sup>28</sup>. Tuttavia, considerando l'efficacia, la sicurezza ed il basso costo, questi farmaci possono essere utilizzati con beneficio. Nelle dislipidemie miste, con incre-

mento sia dei trigliceridi che del colesterolo, la terapia combinata statine-omega 3 mostra efficacia, sicurezza e buona tollerabilità da parte del paziente<sup>68</sup>. Questa associazione è supportata dai dati di un recente studio giapponese randomizzato che ha valutato gli effetti della somministrazione di EPA nel lungo termine (5 anni). Nell'analisi condotta con il metodo dell'*intention to treat*, è stata registrata una riduzione significativa dell'endpoint primario combinato (morte improvvisa, infarto miocardico fatale e non-fatale, angina pectoris, necessità di

angioplastica, posizionamento di stent coronario o by-pass aorto coronarico)<sup>69</sup>.

Vi sono molti spunti interessanti nell'azione cardiovascolare degli omega-3 che devono essere definitivamente provati da studi prospettici e con un'adeguata selezione dei pazienti. Lo stato infiammatorio, l'aterosclerosi accelerata, l'elevata frequenza di aritmie, specie post-dialitiche e l'alta prevalenza di mortalità cardiovascolare in dialisi rendono necessario definire con urgenza l'impatto clinico degli omega-3 in questa popolazione. **TIM**

## Bibliografia

1. Abrass CK. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease. *Am J Nephrol* 2004; 24:46-53.
2. Cappelli P. La dislipidemia nel paziente nefropatico. *Trends Med* 2007; 7:97-112.
3. Muntner P, Coresh J, Klag MJ, et al. History of myocardial infarction and stroke among incident end-stage renal disease cases and population-based controls: an analysis of shared risk factors. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:323-330.
4. Hunt D, Young P, Simes J, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001; 134:931-940.
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (suppl.3):S112-S119.
6. KDOQI Clinical Practice Guidelines for CKD. Evaluation, Classification, and Stratification *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (suppl 1).
7. Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, et al. Does supplementation of diet with "fish oil" reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993; 153:1429-1438.
8. Friedman A, Moe S. Review of the Effects of Omega-3 Supplementation in Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:182-192.
9. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, et al. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; 20:1493-1499.
10. Duffield JS, Hong S, Vaidya VS, et al. Resolvin D series and protectin D1 mitigate acute kidney injury. *J Immunol* 2006; 177:5902-5911.
11. Taccone-Gallucci M, Manca-di-Villahermosa S, Battistini L, et al. N-3 PUFAs reduce oxidative stress in ESRD patients on maintenance HD by inhibiting 5-lipoxygenase activity. *Kidney Int* 2006; 69:1450-1454.
12. Maccarrone M, Meloni C, Manca di Villahermosa S, et al. Vitamin E suppresses 5 lipoxygenase-mediated oxidative stress in peripheral blood mononuclear cells of hemodialysis patients regardless of administration route. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:964-969.
13. Maccarrone M, Manca-di-Villahermosa S, Meloni C, et al. Arachidonate cascade, apoptosis, and vitamin E in peripheral blood mononuclear cells from hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:600-610.
14. Aguilera A, Bajo MA, del Peso G, et al. True deficiency of antioxidant vitamins E and A in dialysis patients. Relationship with clinical patterns of atherosclerosis. *Adv Perit Dial* 2002; 18:206-211.
15. Albert MA, Danielson E, Rifai N; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286:64-70.
16. Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *Int J Cardiol* 2006; 106:291-297.
17. Uehara K, Nomura M, Ozaki Y, et al. High-sensitivity C-reactive protein and left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 2003; 18:67-74.
18. Brunetti ND, Troccoli R, Cor-

- reale M, *et al.* C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. *Int J Cardiol* 2006; 109:248-256.
19. Niccoli G, Biasucci LM, Biscione C, *et al.* Instability mechanisms in unstable angina according to baseline serum levels of C-reactive protein: the role of thrombosis, fibrinolysis and atherosclerotic burden. *Int J Cardiol* 2007; 122:245-247.
  20. Menon V, Greene T, Wang X, *et al.* C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68:766-772.
  21. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, *et al.* Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:139-148.
  22. Madsen T, Schmidt EB, Christensen JH. The effect of n-3 fatty acids on C-reactive protein levels in patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2007; 17:258-263.
  23. Moreira AC, Gaspar A, Serra MA, *et al.* Effect of a sardine supplement on C-reactive protein in patients receiving hemodialysis. *J Ren Nutr* 2007; 17:205-213.
  24. Saifullah A, Watkins BA, Saha C, *et al.* Oral fish oil supplementation raises blood omega-3 levels and lowers C-reactive protein in haemodialysis patients a pilot study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; Sep 21; [Epub ahead of print].
  25. Himmelfarb J, Phinney S, Ikizler TA, *et al.* Gamma-tocopherol and docosahexaenoic acid decrease inflammation in dialysis patients. *J Ren Nutr* 2007; 17:296-304.
  26. Perunicic-Pekovic GB, Rasic ZR, Pljesa SI, *et al.* Effect of n-3 fatty acids on nutritional status and inflammatory markers in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12:331-336.
  27. Lapillonne A, Clarke SD, Heird WC. Polyunsaturated fatty acids and gene expression. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:151-156.
  28. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: Human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (Suppl):1645S-1654S.
  29. Donnelly SM, Ali MA, Churchill DN. Effect of n-3 fatty acids from fish oil on hemostasis, blood pressure, and lipid profile of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2:1634-1639.
  30. Khajehdehi P. Lipid-lowering effect of polyunsaturated fatty acids in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2000; 10:191-195.
  31. Ando M, Sanaka T, Nihei H. Eicosapentanoic acid reduces plasma levels of remnant lipoproteins and prevents in vivo peroxidation of LDL in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2177-2184.
  32. Mozaffarian D. Fish, n-3 fatty acids, and cardiovascular haemodynamics. *J Cardiovasc Med* 2007; 8 (Suppl. 1):S23-S26.
  33. Biscione F, Pignalberi C, Totteri A, *et al.* Cardiovascular effects of omega-3 free Fatty acids. *Curr Vasc Pharmacol* 2007; 5:163-172.
  34. Shah AP, Ichiuji AM, Han JK, *et al.* Cardiovascular and endothelial effects of fish oil supplementation in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2007; 12:213-219.
  35. Masson S, Latini R, Tacconi M, *et al.* Incorporation and washout of n-3 polyunsaturated fatty acids after diet supplementation in clinical studies. *J Cardiovasc Med* 2007; 8 (Suppl. 1):S4-S10.
  36. Metcalf RG, James MJ, Gibson RA, *et al.* Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1222-1228.
  37. Siddiqui RA, Harvey KA, Zaloga GP. Modulation of enzymatic activities by n-3 polyunsaturated fatty acids to support cardiovascular health. *J Nutr Biochem* 2007 Sep 26; (Abstract) [Epub ahead of print].
  38. Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, *et al.* N-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:319-325.
  39. 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.
  40. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, *et al.* Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995; 274:1363-1367.
  41. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, *et al.* Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346:1113-1118.
  42. 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.
  43. Charman A, Muriithi EW, Milne E, *et al.* Fish oil before cardiac surgery: neutrophil activation is unaffected but myocardial damage is moderated. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72:257-265.
  44. Da Cunha DNO, Hamlin RL, Billman GE, *et al.* n-3 (Omega-3) polyunsaturated fatty acids prevent acute atrial electrophysiologic remodeling. *Br J Pharmacol* 2007; 150:281-285.
  45. Calò L, Bianconi L, Colivicchi F, *et al.* N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1723-1728.
  46. Murray KT, Mace LC, Yang Z. Nonantiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4(3 Suppl):S88-S90.

47. Bozbas H, Atar I, Yildirim A, *et al.* Prevalence and predictors of arrhythmia in end stage renal disease patients on hemodialysis. *Ren Fail* 2007; 29:331-339.
48. Herzog CA. Sudden cardiac death and acute myocardial infarction in dialysis patients: perspectives of a cardiologist. *Semin Nephrol* 2005; 25:363-366.
49. Herzog CA. Don't forget the defibrillator in the dialysis unit. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2959-2960.
50. Karnik JA, Young BS, Lew NL, *et al.* Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int* 2001; 60:350-357.
51. Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55:1553-1559.
52. Svensson M, Schmidt EB, Jørgensen KA, *et al.* N-3 fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis: a randomized, placebo-controlled intervention trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:780-786.
53. Lombardo YB, Hein G, Chicao A. Metabolic syndrome: effects of n-3 PUFAs on a model of dyslipidemia, insulin resistance and adiposity. *Lipids* 2007; 42:427-437.
54. De Caterina R, Madonna R, Bertolotto A, *et al.* n-3 fatty acids in the treatment of diabetic patients: biological rationale and clinical data. *Diabetes Care* 2007; 30:1012-1026.
55. Thies F, Garry JM, 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.
56. Din JN, Harding SA, Valerio CJ, *et al.* Dietary intervention with oil rich fish reduces platelet-monocyte aggregation in man. *Atherosclerosis* 2007; [Epub ahead of print].
57. Li D, Yu XM, Xie HB, *et al.* Platelet phospholipid n-3 PUFA negatively associated with plasma homocysteine in middle-aged and geriatric hyperlipaemia patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007; 76:293-297.
58. Diskin CJ, Stokes TJ Jr, Pennell AT. Pharmacologic intervention to prevent hemodialysis vascular access thrombosis. *Nephron* 1993; 64:1-26.
59. Schmitz PG, McCloud LK, Reikes ST, *et al.* Prophylaxis of hemodialysis graft thrombosis with fish oil: Double-blind, randomized, prospective trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:184-190.
60. Bowden RG, Wilson RL, Gentile M, *et al.* Effects of omega-3 fatty acid supplementation on vascular access thrombosis in polytetrafluorethylene grafts. *J Ren Nutr* 2007; 17:126-131.
61. Lok CE, Allon M, Donnelly S, *et al.* Design of the fish oil inhibition of stenosis in hemodialysis grafts (FISH) study. *Clin Trials* 2007; 4:357-367.
62. Bowden RG, Wilson RL, Gentile M, *et al.* Effects of omega-3 fatty acid supplementation on vascular access thrombosis in polytetrafluorethylene grafts. *J Ren Nutr* 2007; 17:126-131.
63. Harris WS. International recommendations for consumption of long-chain omega-3 fatty acids. *J Cardiovasc Med* 2007; 8 (Suppl. 1):S50-S52.
64. Stern AH. Public health guidance on cardiovascular benefits and risks related to fish consumption. *Environ Health* 2007; 6:31 [Epub ahead of print].
65. Friedman AN, Moe SM, Perkins SM, *et al.* Fish consumption and omega-3 fatty acid status and determinants in long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:1064-1071.
66. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, *et al.* Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114:82-96.
67. Sito della International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids <http://www.issfal.org.uk/recommendations-of-others.html> (ultimo accesso: 28 ottobre 2007) e <http://www.issfal.org.uk/pufa-recommendations.html> (ultimo accesso: 28 ottobre 2007).
68. Nambi V, Ballantyne CM. Combination therapy with statins and omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006; 98(4A):34i-38i.
69. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, *et al.*, for the Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369:1090-1098.
70. Hauswirth CB, Scheeder MR, Beer JH. High omega-3 fatty acid content in alpine cheese: the basis for an alpine paradox. *Circulation* 2004; 109:103-107.
71. Howe P, Meyer B, Record S, *et al.* Contribution of red meat to dietary intakes of polyunsaturated fatty acids. Report to Meat & Livestock Australia, June 2003.

