

Omega-3 e prevenzione della morte improvvisa Dall'epidemiologia alla medicina basata sulle evidenze

Per molti anni l'uso degli acidi grassi omega-3 nella prevenzione della cardiopatia ischemica (CHD) è stato messo in discussione per la mancanza di dati clinici probanti. Fortunatamente, negli ultimi dieci anni studi clinici di grandi dimensioni e ben disegnati hanno dimostrato l'efficacia degli omega-3: esistono quindi evidenze forti in base alle quali, essi possono essere, oggi, raccomandati sia nei pazienti con pregresso infarto acuto del miocardio, per ridurre il rischio di morte improvvisa, sia nei pazienti ipertrigliceridemicici per ridurre il rischio coronarico.

Omega-3 in the prevention of sudden death From epidemiology to evidence-based medicine

Summary

For many years the use of fish oil has been questioned in the prevention of coronary heart disease (CHD) due to lack of evidence from controlled clinical trials. Fortunately, in the last decade, well designed and large trials have demonstrated the effectiveness of highly purified omega-3 fatty acids: on the base of consolidated data, the use of omega-3 fatty acids may be recommended to prevent sudden death in patients following myocardial infarction and/or to reduce coronary risk in high risk patients with hypertriglyceridemia.

Maggioni AP, Ceseri M, Fabbri G. Omega-3 in the prevention of sudden death. From epidemiology to evidence based medicine. *Trends Med* 2003; 3(2):193-202.

© 2003 Pharma Project Group srl

Aldo P. Maggioni, Martina Ceseri, Gianna Fabbri
Centro Studi ANMCO
Firenze

Key words:

**polyunsaturated fatty acid(s)
n-3 fatty acid(s)
omega-3 fatty acid(s)
sudden death
cardiovascular disease**

 **Aldo P. Maggioni**
Centro Studi ANMCO
Via La Marmora, 34
50121 Firenze

Nella prima metà degli anni 70^{1,2} furono eseguite le prime rilevazioni di carattere epidemiologico circa il diverso profilo di rischio cardiovascolare nelle popolazioni esquimesi della Groenlandia rispetto alla controparte emigrata in Danimarca. In queste prime indagini, dopo aggiustamento per altri fattori di rischio, si osservò che nelle popolazioni non emigrate il fattore prevalente alla base del minor rischio cardiovascolare osservato era il mantenimento di una dieta ricca in acidi grassi polinsaturi a catena lunga (pesce), sostituita invece da una dieta ricca di acidi grassi saturi (animale) nelle popolazioni emigrate. Da allora, si sono accumulati numerosi studi volti ad identificare quali acidi grassi erano re-

almente coinvolti e quale era il meccanismo attraverso cui queste sostanze esplicavano la loro azione preventiva³⁻⁶. I dati degli studi condotti in questi trenta anni non hanno tuttavia fornito risultati univoci, essenzialmente a causa di due limitazioni: 1) studi di tipo prevalentemente osservazionale; 2) pochi studi di intervento e/o di dimensioni troppo modeste per essere dotati di sufficiente significatività statistica.

Nel corso degli ultimi anni queste limitazioni sono state superate grazie ai risultati di studi di intervento di grandi dimensioni e ben disegnati (GISSI-Prevenzione) o di rilevamenti epidemiologici particolarmente raffinati nella metodica di esecuzione (US Physicians' Study)^{7,8}.

Benché alcuni aspetti relativi alle modalità d'azione, alla diversa attività farmacologica espressa dai due tipi di omega-3 (acido eicosapentaenoico-EPA, e docosaesaenoico-DHA) ed alle funzioni metaboliche e fisiologiche effettivamente influenzate (metabolismo delle VLDL, effetto antiaritmico, reattività vascolare ecc), non siano ancora del tutto chiariti, si può oggi affermare che le indicazioni terapeutiche approvate da diverse Autorità Sanitarie (ipetrigliceridemia e morte cardiaca improvvisa) sono suffragate da evidenze cliniche forti ed univoche. L'impiego di questa classe di farmaci si presta quindi al trattamento di condizioni cliniche "serie", che mal si concilia con l'uso di prodotti "da banco" e senza adeguata sorveglianza clinica, come è avvenuto e tuttora si verifica, grazie a formulazioni di "fish oil" commercializzate come integratori alimentari. L'insegnamento che proviene da questi 30 anni di studi sugli omega-3 indica che, affinché si abbia effetto terapeutico apprezzabile, devono essere somministrate dosi giornaliere adeguate di acidi grassi polinsaturi omega-3 ad elevata purezza ed in

proporzione fissa fra EPA e DHA. In questo articolo passeremo in rassegna tre aspetti importanti circa l'impiego attuale e futuro degli omega-3:

- associazioni epidemiologiche fra omega-3 e morte improvvisa
- evidenze sperimentali e cliniche alla base dell'azione antiaritmica/antifibrillatoria
- progetti di ricerca in corso.

Evidenze epidemiologiche

L'esistenza di una relazione inversa tra assunzione di PUFA omega-3, attraverso una dieta ricca di pesce, e mortalità per malattia coronarica è stata accertata in numerosi studi prospettici di coorte: lo studio Zuthpen ha esaminato una coorte di soggetti alimentati con una dieta povera o priva di pesce e l'ha comparata con una coorte analoga per età ed altre caratteristiche epidemiologiche ma alimentata con una dieta che prevedeva uno o più porzioni di pesce a settimana⁹. Questi risultati sono stati confermati da numerosi altri studi, di cui almeno cinque caratterizzati da un follow-up abbastanza lungo da mettere in

evidenza questo tipo di correlazione: 1) Multiple Risk Factor Interventional Trial (MRFIT)¹⁰; 2) Western Electric Study¹¹; 3) Honolulu Heart Program¹²; 4) US Physicians' Study⁸; 5) Paris Prospective Study-I¹³. Di questi cinque studi è opportuno riassumere solo i risultati degli ultimi due, in ragione sia delle dimensioni cospicue del campione sia della durata del follow-up e della raffinata modalità di indagine.

Concentrazioni ematiche di omega-3 e morte improvvisa

US Physicians' Study

Nell'US Physicians' Study la mortalità coronarica non è stata associata in modo generico al "consumo di pesce", parametro che contiene in se evidenti limitazioni, ma alle concentrazioni plasmatiche ed intramembrana (emazie) di EPA, DHA e DPA (acido docosapentaenoico) disponibili per molti dei soggetti inclusi⁸. Ciò ha consentito per la prima volta di correlare la frequenza di eventi cardiovascolari, in modo particolare di morte improvvisa, alle concentrazioni ematiche di PUFA omega-3 in

Tabella 1. Rischio relativ (RR) di morte cardiaca improvvisa in funzione dei livelli ematici basali di acidi grassi saturi n-3 a catena lunga*. (Dati da Albert et al 2002⁸).

Parametro	Quartile di PUFA omega-3			
	I	II	III	IV
Concentrazione di acidi grassi (%)*	3,58	4,76	5,63	6,87
RR (Aggiustato per età e fumo)	1	0,47	0,37	0,31
RR (Modello multivariato 1)**	1	0,50	0,28	0,19
RR (Modello multivariato 2)***	1	0,52	0,19	0,10

*I numeri esprimono la percentuale di PUFA n-3 sugli acidi grassi totali.

**Dopo aggiustamento per trattamento con aspirina, beta carotene, indice di massa corporea, diabete, ipertensione, ipercolesterolemia, consumo di alcool, frequenza di esercizio fisico ed anamnesi familiare positiva per infarto miocardico prima dei 60 anni.

***Dopo aggiustamento per le variabili precedenti più aggiustamento per rapporto fra acidi grassi insaturi trans e acidi grassi monoinsaturi.

soggetti senza pregressa malattia coronarica. La popolazione esaminata in questo studio comprendeva 22.071 maschi adulti che all'inclusione, nel 1982, avevano un'età compresa fra 40 ed 84 anni e non erano affetti da alcuna malattia cardiovascolare. La misurazione dei livelli ematici ed intramembrana di acidi grassi a catena lunga, effettuata al momento dell'ingresso nello studio ha consentito di stratificare la popolazione in quattro quartili ed i casi di morte improvvisa che si sono verificati durante il follow-up sono stati distribuiti all'interno di ciascun quartile. Durante i 17 anni di follow-up si sono verificati 201 morti cardiache improvvise; per 119 soggetti erano anche disponibili le misurazioni ematiche di PUFA. Da questa coorte è stata estrapolata una sottopopolazione di 94 individui per i quali era certa l'assenza di pregressa cardiopatia ischemica. Questa scelta è stata motivata dall'assunto che, soggetti esenti da aterosclerosi coronarica significativa e deceduti improvvisamente, riconoscono in un'aritmia la causa più probabile del decesso. Poiché l'effetto protettivo degli omega-3 nei confronti della morte improvvisa è di tipo prevalentemente antiaritmico, questa sottopopolazione era più aderente all'obiettivo prefissato. A questa coorte è stato affiancato un campione di controllo: a ciascuno dei 94 decessi sono stati "appaiati" due soggetti di controllo, ancora in vita e per i quali erano note le concentrazioni di EPA, DHA e DPA. La stratificazione dei soggetti in quartili, sulla base dei livelli ematici di n-3 PUFA, evidenzia il ruolo protettivo di queste sostanze, come testimonia la riduzione del rischio per quei pazienti con valori compresi nel III

(RR=0,28) e nel IV quartile (RR=0,19) rispetto ai soggetti con valori compresi nel primo e secondo quartile (tabella 1).

Se questi dati vengono parametrizzati in forma geometrica, riportando la variazione del rischio alle concentrazioni ematiche di omega-3, si nota che fra il I quartile ed il IV quartile si ha una riduzione del rischio pari all'81% (figura 1).

L'US Physicians' Study dimostra, quindi, che in soggetti di sesso maschile, senza storia di malattie cardiovascolari, livelli elevati di acidi grassi n-3 risultano inversamente correlati al rischio di morte improvvisa.

Paris Prospective Study

I risultati ottenuti dall'US Physician Study sono stati confermati dal Paris Prospective Study con quella che potrebbe essere definita la "prova del nove". In questo studio infatti 5.250 maschi sani, di età compresa fra 42 e 53 anni, sono stati inclusi in uno studio osservazionale. I pazienti sono stati arruolati fra il 1967 ed il 1972 ed il follow up è tuttora in corso. I dati pubbli-

Gli studi di epidemiologia osservazionale dimostrano che il rischio cardiovascolare è direttamente correlato alle concentrazioni ematiche di grassi saturi ed inversamente correlato alle concentrazioni di polinsaturi omega-3.

cati da Jouven e collaboratori si riferiscono al follow-up concluso nel 1994, ovvero dopo una media di 22 anni dall'inclusione. In questo periodo si sono verificati 1.601 decessi, di cui 463 per cause cardiovascolari (8,8%). Dei 463 decessi per cause cardiovascolari, 145 sono stati attribuiti ad IMA e 91 a morte improvvisa. Di questi soggetti erano note le concentrazioni ematiche di acidi grassi non esterificati (NEFA), l'opposto dei PUFA. In questo caso le concentrazioni di NEFA sono state stratificate in quintili e le morti sono state associate a ciascun quintile (figura 2).

Figura 1. Variazione del rischio di morte improvvisa in rapporto alle concentrazioni ematiche di omega-3 dopo aggiustamento per tutti i potenziali fattori di bias statistico (età, malattie concomitanti, anamnesi familiare trattamenti in corso ecc).

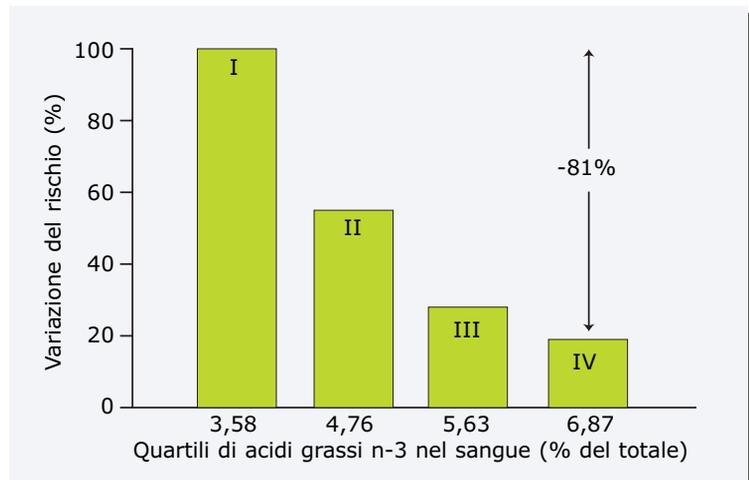
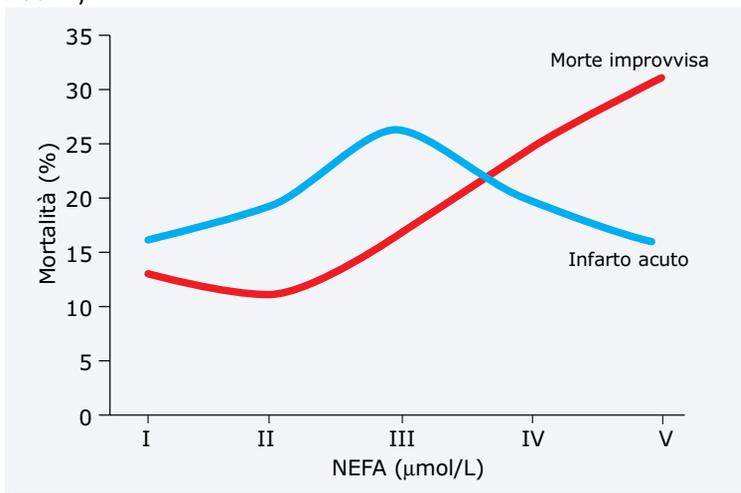


Figura 2. Relazione fra concentrazioni ematiche di acidi grassi non esterificati, infarti acuti e morti improvvise. (Dati da Jouven X et al 2001¹³).



E' interessante notare che mentre le morti improvvise seguono un andamento lineare rispetto alle concentrazioni di NEFA, gli infarti seguono un andamento gaussiano, con un picco in coincidenza di concentrazioni di NEFA elevate ma non elevatissime (253-315 $\mu\text{mol/L}$). Questo studio dimostra che tanto maggiori sono le concentrazioni ematiche di acidi grassi saturi, ovvero quanto più basse sono le concentrazioni di PUFA, tanto maggiore è l'incidenza di morte improvvisa.

Evidenze sperimentali

L'effetto antiaritmico degli n-3 PUFA è stato ben dimostrato su miociti isolati¹⁴⁻²⁰.

I risultati degli studi di elettrofisiologia cellulare sino ad oggi condotti suggeriscono che i PUFA n-3 agiscono modulando le correnti ioniche nel sarcolemma miocitario, spostando la soglia del potenziale di inattivazione verso valori più negativi. Concentrazioni micromolecolari di omega-3 inducono infatti due tipi di eventi elettrici sicuramente coinvolti nella riduzione

ne dell'eccitabilità di membrana:

- incremento della corrente di depolarizzazione necessaria ad evocare il potenziale d'azione (+50%)
- prolungamento del periodo refrattario (3 volte).

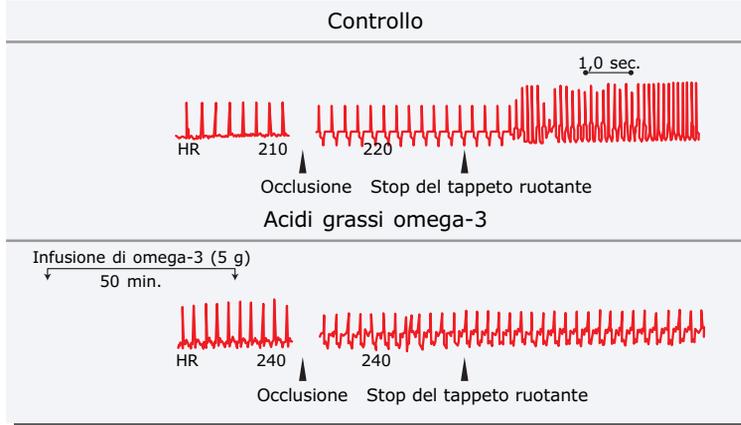
Tali effetti sono dovuti alla capacità degli omega-3 di modulare i canali ionici, primi fra tutti quelli del Na^+ e del Ca^{++} : ciò è stato ben dimostrato in cardiomiociti di ratto, sia neonato che adulto. Nell'uomo, l'attività modulatoria si esplica sui canali del Na^+ con subunità α e $\alpha+\beta$ espresse in modo transiente in cellule HEK293t in condizioni di patch-clamp cellulare¹⁴. Il meccanismo principale, con il quale gli n-3 PUFA svolgono questa attività, sembra essere l'inibizione delle correnti di Na^+ nei canali voltaggio-dipendenti e di quelle di Ca^{++} nei canali di tipo L. Le prime sono responsabili dell'induzione del potenziale d'azione nei tessuti eccitabili e le seconde inducono il rilascio del Ca^{++} dalle riserve citoplasmatiche del miocita, determinando così un innalzamento della concentrazione citosolica

di questo ione con conseguente attivazione delle proteine contrattili.

Il fatto che i canali ionici delle cellule neuronali siano costituiti da proteine omologhe a quelle dei canali ionici del muscolo cardiaco, permette di ipotizzare che gli n-3 PUFA siano in grado di svolgere la loro azione di modulazione dell'attività elettrica anche a livello cerebrale. A supporto di questa ipotesi stanno emergendo nuove ed interessanti evidenze^{14,21-23}

Oltre alle evidenze sui miociti isolati, l'effetto antiaritmico è stato dimostrato *in vivo* nel cane. L'infusione di un' emulsione di n-3 PUFA in un cane sottoposto a sforzo su treadmill, 50 minuti prima di indurre insulto ischemico, è in grado di prevenire l'insorgenza di aritmia ventricolare (figura 3)⁴. In questo studio un cane è stato sottoposto a sforzo, fino ad una frequenza di 210 battiti/minuto, quindi sottoposto a legatura del ramo circonflesso della coronaria sinistra in modo da indurre un'aritmia ischemica (tracciato A). Dopo una settimana è stato ripetuto lo stesso esperimento, ma l'animale è stato pretrattato con infusione di 5 g di omega-3: in questo caso, pur avendo raggiunto frequenze cardiache superiori rispetto a quelle registrate nell'animale non pretrattato (240 battiti/min) non si è evidenziata aritmia (tracciato B). Oltre a questi meccanismi di natura elettrofisiologica gli omega-3 svolgono una serie di azioni, di tipo prevalentemente metabolico, potenzialmente sinergiche e corresponsabili degli effetti favorevoli sin qui riportati. Gli omega-3 rallentano la proliferazione cellulare, migliorano la compliance arteriosa e la funzione endoteliale²⁴. Importanti appaiono poi le loro azioni antiag-

Figura 3. Prevenzione dell'aritmia ventricolare ischemia-indotta nel cane dopo somministrazione di EPA e DHA.



greganti ed antinfiammatorie, ottenute attraverso l'inibizione degli effetti indotti dagli eicosanoidi derivanti dall'acido arachidonico e dalla alterata sintesi di prostaglandine, quali TXA₂ e LTB₄^{25,26}. Infine gli n-3 PUFA riducono la produzione di citochine infiammatorie, quali IL-1 e TNF^{27,28}.

L'attività antinfiammatoria potrebbe costituire il meccanismo, o uno dei meccanismi, attraverso cui queste sostanze esercitano il loro effetto stabilizzante sulla placca coronarica. Alcuni effetti antiaterosclerotici degli n-3 PUFA sono stati dimostrati separatamente da Sacks e Shaky in studi clinici randomizzati^{29,30}. E' stata anche dimostrata la capacità dei PUFA omega-3 di agire a livello della placca

aterosclerotica, diminuendo la percentuale di riocclusione di vasi sottoposti a bypass aortocoronarico³¹.

Evidenze cliniche

Le evidenze cliniche provengono da pochi studi di intervento, in alcuni casi di dimensioni modeste. In tal senso, lo studio effettuato dal Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI) costituisce una pietra miliare per dimensione e disegno³². Altri studi come il DART hanno fornito risultati simili, ma nella maggior parte dei casi la natura dell'intervento era di tipo alimentare piuttosto che farmacologica (DART, Lyon Diet Heart Study, ecc)^{33,34}.

Studio GISSI-Prevenzione

La dimostrazione più convincente circa la capacità degli omega-3 di ridurre la mortalità cardiovascolare, in particolare quella associata a morte improvvisa in pazienti sopravvissuti ad IMA recente, è quella fornita dallo studio GISSI-Prevenzione³². Lo studio, condotto in aperto, è stato allestito con disegno multifattoriale a "quadrato latino", ed ha coinvolto 172 centri cardio-

logici italiani. Obiettivo dello studio era valutare l'efficacia del trattamento con n-3 PUFA (1 g/die), vitamina E (300 mg/die) e la combinazione dei due farmaci in pazienti con infarto miocardico recente (<3 mesi). Questi obiettivi sono stati misurati attraverso una serie di end-point primari dati dalla combinazione di:

- mortalità per ogni causa, IMA non fatale ed ictus non fatale
- mortalità cardiovascolare, IMA non fatale ed ictus non fatale.

Sono stati arruolati 11.323 pazienti: il 50% è stato reclutato entro 16 giorni dall'evento acuto, l'età media era 59±11 anni, la quota di pazienti con età >70 anni era del 16%. Il 15% dei pazienti era di sesso femminile ed il 14% aveva una frazione di eiezione <40%. Il follow up è stato di 3,5 anni. I livelli di colesterolo, misurati al momento dell'ingresso nello studio, avevano una distribuzione normale, con una media pari a 211±42 mg/dL. I fattori di rischio più importanti, quali ipertensione arteriosa, diabete e *claudicatio intermittens* erano presenti rispettivamente nel 36%, 15% e 4% dei pazienti inclusi. Il 43% dei pazienti fumava prima dell'evento acuto ed 1/3 di questi ha mantenuto l'abitudine al fumo anche nel post-infarto (tabella 2).

Un apposito comitato, costituito da cardiologi e neurologi esperti, era incaricato della validazione degli eventi occorsi ed operava in cieco rispetto al trattamento dei pazienti. La causa di morte è stata definita per l'86% dei pazienti deceduti, attraverso la documentazione fornita dai cardiologi sperimentatori. Per 144 pazienti (14%) non è stato possibile identificare la

La somministrazione di omega-3 è in grado di prevenire l'aritmia ischemica in modelli sperimentali riducendo l'eccitabilità dei cardiomiociti, sia attraverso l'innalzamento della soglia che attraverso l'aumento della durata del periodo refrattario.

Tabella 2. Principali caratteristiche cliniche dei pazienti all'inclusione nello studio GISSI-Prevenzione.

Caratteristica	N° pazienti	%
Ipertensione	4.026	35,6
Diabete	1.683	14,9
Fumatori	4.808	42,8
Ex fumatori	3.935	35,0
Obesi ($\geq 30\text{kg/m}^2$)	1.644	14,7
Pregresso IMA	1.357	12,1
Claudicatio	501	4,4
Aritmia ventricolare	1.876	23,5
Test da sforzo positivo	2.137	28,9
FE >40%	8.319	86,3

causa di morte. La definizione di morte cardiovascolare era basata sulla classificazione ICD (Nona Edizione) con i codici 390-359. Nei 42 mesi di follow-up sono state registrate 265 morti improvvise (2,34%). Durante il primo anno di follow-up si è registrata una mortalità del 3,4%, nel secondo e terzo anno la frequenza dei decessi è scesa al 2,0% e 2,3% rispettivamente. Il trattamento con omega-3 ha ridotto in maniera significativa la mortalità totale, cardiovascolare, cardiaca, coronarica e quella dovuta a morte improvvisa.

Le curve di sopravvivenza dello studio dimostrano che già al terzo mese si ha una riduzione significativa della mortalità totale (1,1% *vs* 1,6%; RR=0,59; p=0,006), differenza confermata alla fine del trial (8,4% *vs* 9,8%; RR=0,79; p=0,006). L'andamento della curva di sopravvivenza relativa alla morte improvvisa è risultata simile, anche se la significatività è stata raggiunta solo al quarto mese (0,5% *vs* 0,7%; RR=0,47; p=0,048). Tale andamento si mantiene per tutta la durata del follow-up e la differenza di incidenza di morte improvvisa tra il gruppo n-3 e quello non n-3 è fortemente significativa a 42 mesi (2,0% *vs*

2,7%; RR=0,55; p=0,0006). La riduzione del rischio relativo di morte improvvisa è riportata in figura 4. La riduzione dei decessi per morte improvvisa pesa per più della metà di tutte le cause di morte, sia a 3 mesi (57%) che a 42 mesi (59%). La riduzione della mortalità cardiovascolare diversa da quella improvvisa avviene significativa dopo un periodo di tempo maggiore, benché le curve inizino a separarsi dopo 2-3 mesi: per la mortalità cardiaca la significatività statistica è stata raggiunta al sesto mese (1,2% *vs* 1,7%; RR=0,61; p=0,036), mentre per le morti coronariche (1,3% *vs* 1,8%; p=0,040) e cardiovascolari (1,8% *vs* 2,4%; RR=0,64; p=0,024) solo poco più tardi, all'ottavo mese di follow-up.

I due end-point principali dello studio erano già significativamente ridotti dopo 9 mesi, anche se durante tutto il primo anno di follow-up la significatività statistica non era sufficientemente forte da determinare la chiusura prematura dello studio in accordo con le regole del protocollo. Gli eventi coronarici totali invece, presentavano una riduzione statisticamente importante già al quinto mese (2,2% *vs* 2,8%; p=0,0495) che si man-

teneva significativa ancora dopo 42 mesi di follow up (7,4% *vs* 8,4; p=0,009). La riduzione degli eventi coronarici totali non corrisponde ad una diminuzione del numero degli infarti miocardici non fatali, che non raggiunge la significatività né dopo 12 mesi (2,1% *vs* 2,3%; RR=0,78; p=0,1727) né dopo 42 mesi di follow-up (3,9% *vs* 4,1%; RR=0,91; p=0,473). Durante la prima metà del follow-up è stato osservato un aumento del numero di ictus, sia fatali che non fatali, dato non confermato al termine dello studio (1,6% *vs* 1,4%; RR=1,22; p=0,3473). In realtà, la stima degli eventi cerebrovascolari effettuata alla metà del follow-up, era basata su un numero di eventi talmente basso (0,4% per gli n-3 PUFA e 0,3% per i non n-3 PUFA) da non essere in grado di fornire indicazioni attendibili.

Altri studi

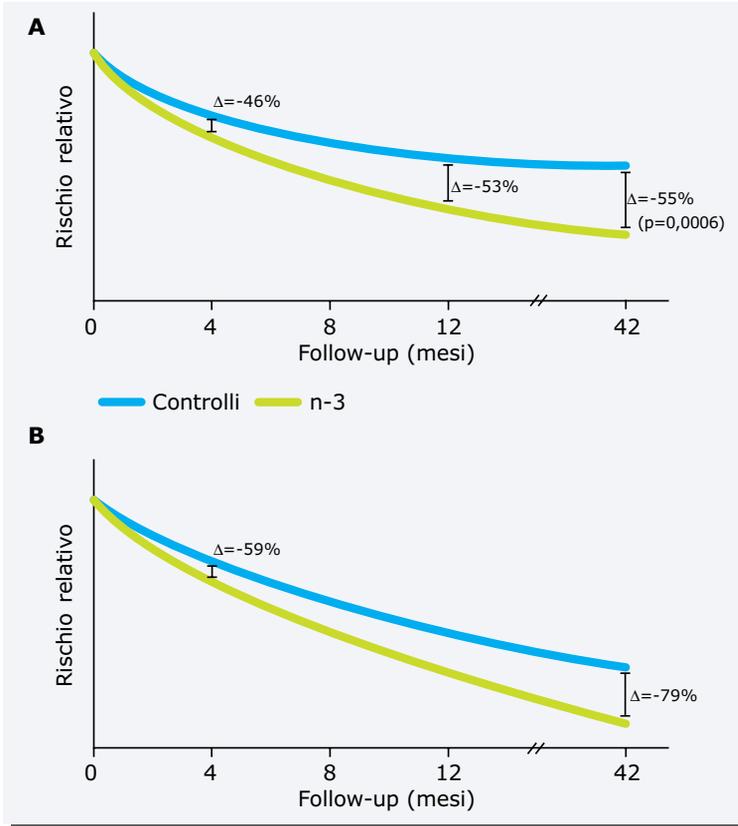
Studio DART

I risultati dello studio GISSI-Prevenzione sono coerenti con quanto dimostrato dallo studio DART, nel quale si è osservata una diminuzione della mortalità totale a 2 anni in uomini in cui l'apporto di acidi grassi tramite l'assunzione di pesce aveva una frequenza bisettimanale, senza tuttavia alcuna variazione significativa della frequenza di infarti miocardici non fatali³³.

Lyon Diet Heart Study

Il Lyon Diet Heart è uno studio di prevenzione secondaria, disegnato per valutare gli effetti della dieta mediterranea in pazienti con pregresso infarto miocardico. Lo studio è stato interrotto precocemente, dopo 27 mesi di follow up, per l'evidente beneficio emerso nel gruppo che seguiva una dieta di tipo mediter-

Figura 4. Rappresentazione schematica delle curve di sopravvivenza per morte improvvisa (A) e totale (B) ottenute nei pazienti dello studio GISSI-P. La differenza fra trattati e non trattati diviene significativa, per la morte improvvisa, già dopo i primi quattro mesi, per aumentare progressivamente fino alla fine del follow-up (RR=55%). Per la mortalità totale invece, la significatività è stata raggiunta più rapidamente (3° mese) per aumentare progressivamente sino al termine dello studio (RR=0,79).



raneo rispetto al gruppo che seguiva una dieta di tipo “americano”. Gli outcome erano costituiti da 3 combinazioni:

- CO1=morte cardiaca ed infarto miocardico non fatale
- CO2=CO1 più angina instabile, ictus, scompenso cardiaco, embolia polmonare e periferica
- CO3=CO2 più tutti gli eventi richiedenti un ricovero ospedaliero.

I risultati sono stati pubblicati nel 1999, dopo un follow up di 46 mesi. Oltre alla relazione con la dieta, sono state valutate anche le associazioni tra l'occor-

renza degli eventi sopra descritti e la presenza di fattori di rischio tradizionali. Tutti e tre gli end-point sono risultati ridotti nel gruppo di pazienti che seguiva la dieta di tipo mediterraneo (CO1: 14 *vs* 44 eventi e CO2: 27 *vs* 90 eventi; $p=0,0001$ per entrambi e CO3: 95 *vs* 180 eventi; $p=0,0002$)

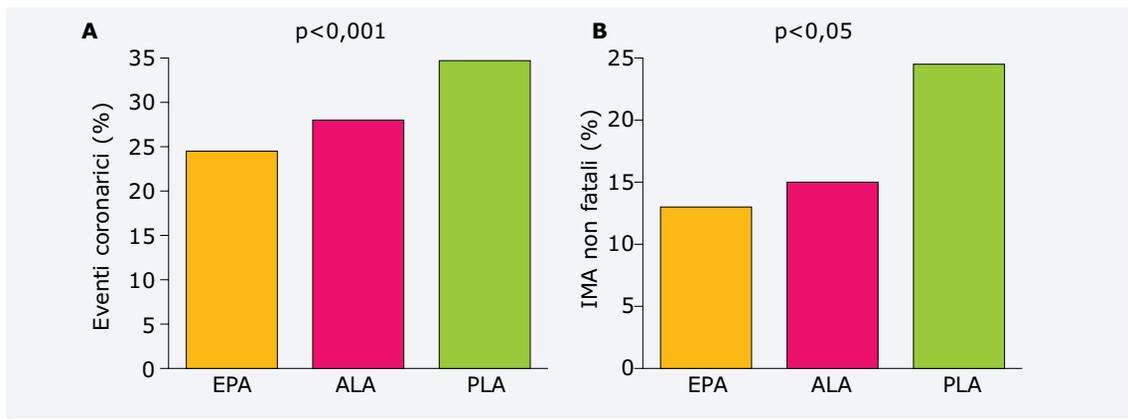
Tra i fattori di rischio analizzati, sono risultati significativamente associati con la probabilità di reinfarto i livelli di colesterolo totale (per ogni aumento di 39 mg/dL si aveva un aumento del rischio compreso tra il 18% e il 28%); la pressione arteriosa sistolica (per ogni mmHg di au-

mento pressorio si aveva un aumento del rischio compreso tra l'1% ed il 2%); la conta leucocitaria (con un aumento significativo del rischio per valori di leucociti superiori a 9.000/ μ L). Sono invece risultati associati ad un rischio minore di recidive coronariche, il sesso femminile (rischio aggiustato 0,27-0,46) ed il trattamento con aspirina (rischio aggiustato 0,59-0,82). Gli effetti protettivi esercitati dalla dieta mediterranea, evidenziati al momento dell'interruzione dello studio, si sono mantenuti per i quattro anni di follow-up. Il fatto che i fattori di rischio tradizionali, quali colesterolo totale e pressione arteriosa sistolica, si siano dimostrati predittori prognostici negativi indipendenti anche nel gruppo di pazienti con dieta mediterranea, indica che il regime alimentare non altera, se non in modo qualitativo, la correlazione tra fattori di rischio ed eventi. Le strategie di prevenzione secondaria, quindi, dovrebbero prevedere, oltre ad una dieta di tipo cardioprotettivo, il cui valore è oggi definitivamente dimostrato, interventi maggiormente diversificati e più completi.

Indian Experiment on Infarct Survival

Lo studio Indian è un trial clinico randomizzato, controllato con placebo, nel quale sono stati confrontati gli effetti del trattamento con olio di pesce (EPA 1,08 g/die) ed olio di mostarda (acido alfa-linolenico 2,9 g/die) sulla mortalità per cause cardiache e sull'incidenza di eventi cardiaci. La popolazione era costituita da 364 pazienti con sintomi di infarto miocardico acuto arruolati mediamente dopo 18 ore dall'inizio dei sintomi e trattati per 1 anno. All'ingresso nello studio è stata valutata, attra-

Figura 5. Eventi cardiovascolari in pazienti con IMA trattati con EPA (1,08 g/die) o acido linolenico (ALA) alla dose di 2,9 g/die rispetto al placebo (PLA). (Dati da Sing RB 1997³⁵).



verso la misurazione dei perossidi lipidici, l'estensione del danno miocardico, dato risultato comparabile nei 3 gruppi di pazienti. Dopo 1 anno di follow up, nei due gruppi in trattamento si è avuta una riduzione significativa degli eventi cardiaci (figura 5a) e di infarti miocardici non fatali (figura 5b) rispetto ai controlli.

Fra gli eventi cardiaci per i quali si è evidenziata una riduzione significativa erano comprese le aritmie, gli episodi di angina e lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra. Nel gruppo che faceva uso di olio di pesce si è osservata una riduzione significativa nel numero di morti cardiache (11,4% *vs* 22,0% del gruppo placebo; $p < 0,05$); ancora una volta, invece, l'incidenza di morte improvvisa non è stata ridotta nel gruppo trattato con olio di mostarda. La modesta riduzione dei valori di lipoproteine circolanti, osservata in entrambi i gruppi di trattamento, non è apparsa correlata con il beneficio ottenuto, mentre la riduzione significativa dei livelli di dieni coniugati suggerisce che l'effetto protettivo delle sostanze in studio potrebbe esplicarsi *anche* attraverso un blocco dello stress ossidativo.

In definitiva, questo studio aveva dimostrato, già nel 1997, che la somministrazione precoce di PUFA omega-3, attraverso olio di pesce o di mostarda, è in grado di produrre un effetto protettivo nei pazienti con infarto miocardico acuto. Singh e collaboratori concludevano affermando che dati più consistenti erano necessari per confermare in modo più significativo questi risultati preliminari³⁵. Questi dati sono venuti dallo studio GISSI-Prevenzione precedentemente esposto.

Conclusioni

L'esperienza dello studio GISSI-Prevenzione, che ha permesso di raccogliere una documentazione affidabile circa gli aspetti di efficacia e sicurezza degli acidi grassi polinsaturi omega-3, indica per il prossimo futuro almeno due popolazioni da studiare per valutare la rilevanza clinica ed epidemiologica di queste molecole: 1) pazienti senza storia clinica di eventi cardiovascolari, che siano però classificati a rischio e quindi candidati a terapie di tipo preventivo; 2) pazienti che al contrario presentano gravi comorbidità e necessitano quindi di intervento, per

esempio scompenso cardiaco con cattiva prognosi a breve e medio termine.

Per entrambe queste popolazioni, la prospettiva di ridurre il rischio di morte improvvisa, così come documentato dal profilo di efficacia emerso dal GISSI-Prevenzione e in accordo con studi precedenti, è sicuramente interessante e promettente. Pazienti ad alto rischio, ma che non hanno ancora sviluppato l'evento acuto, permettono di valutare l'ipotesi di riduzione di quegli eventi (ischemia, aritmie) fatali prima che gli stessi comportino ospedalizzazione del paziente. L'epidemiologia ci aiuta a capire quanto gli interventi eseguiti su pazienti con infarto miocardico in fase acuta o post infartuale siano oggi, benché di notevole efficacia e di

Lo studio GISSI-Prevenzione dimostra che la somministrazione di omega-3, anche in pazienti con pregresso IMA e già adeguatamente trattati, è in grado di ridurre sia gli eventi cardiovascolari totali sia l'incidenza di morte improvvisa.

grande successo, di scarso impatto sulla salute pubblica: questi interventi non hanno per esempio alcuna influenza sulle morti pre-ospedaliere, che costituiscono tuttora il 50% di tutte le morti cardiache, nonostante le misure preventive disponibili. Il gruppo di ricerca GISSI ha quindi stabilito che a seguito dei risultati del GISSI-Prevenzione, e per sviluppare ulteriormente

questi ultimi, saranno avviati due nuovi trial su larga scala, concentrati rispettivamente su prevenzione primaria e scompenso cardiaco.

Mentre il primo studio è ancora in fase di pianificazione, lo studio GISSI-HF ha già iniziato la fase di arruolamento dei pazienti e si prefigge di randomizzare 7.000 pazienti con scompenso cardiaco entro la fine del 2003.

Dal numero di pazienti previsti, si deduce come l'approccio di tipo epidemiologico sia essenziale per studiare l'effetto di un nuovo trattamento su una popolazione "naturale". L'esperienza maturata fino ad oggi per studi condotti sia nel campo della prevenzione primaria che nel campo dello scompenso cardiaco, è sicuramente incoraggiante in termini di fattibilità. **TtM**

Bibliografia

1. **Bang HO, Dyenberg J.** Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. *Adv Nutr Res* 1980; 3:1-22.
2. **Bang HO, Dyenbergh J, Hjorne N.** The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200:69-73.
3. **Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al.** Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279:23-28.
4. **Billman GE, Kang JX, Leaf A.** Prevention of ischemia-induced cardiac sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Lipids* 1997; 32:1161-1168.
5. **Christensen JH, Dyerberg J, Schmidt EB.** n-3 fatty acids and the risk of sudden cardiac death assessed by 24-hour heart rate variability. *Lipids* 1999; 34 (Suppl):S197.
6. **de Lorgeril M, Salen P, Defaye P, et al.** Dietary prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2002; 23:277-285.
7. **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.
8. **Albert CM, Campos H, Stamper 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.
9. **Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C.** The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312:1205-1209.
10. **Dolecek TA.** Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200:177-182.
11. **Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, et al.** Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336:1046-1053.
12. **Rodriguez BL, Sharp DS, Abbott RD, et al.** Fish intake may limit the increase in risk of coronary heart disease morbidity and mortality among heavy smokers. The Honolulu Heart Program. *Circulation* 1996; 94:952-956.
13. **Jouven X, Charles MA, Desnos M, et al.** Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation* 2001; 104:765-761.
14. **Leaf A.** The electrophysiologic basis for the antiarrhythmic and anticonvulsant effects of n-3 polyunsaturated fatty acids: heart and brain. *Lipids* 2001; 36 (Suppl): S107-S110.
15. **McLennan PL, Bridle TM, Abeywardena MY, et al.** Dietary lipid modulation of ventricular fibrillation threshold in the marmoset monkey. *Am Heart J* 1992; 123:1555-1561.
16. **McLennan PL, Bridle TM, Abeywardena MY, et al.** Comparative efficacy of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in modulating ventricular fibrillation threshold in marmoset monkeys. *Am J Clin Nutr* 1993; 58:666-669.
17. **Kang JX, Leaf A.** Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. Recent studies. *Circulation* 1996; 94:1774-1780.
18. **Kang JX, Leaf A.** Effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on the contraction of neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:9886-9890.
19. **Kang JX, Leaf A.** Prevention and termination of beta-adrenergic agonist-induced arrhythmias by free polyunsaturated fatty acids in neonatal rat cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 208:629-636.
20. **Xiao YF, Kang JX, Morgan JP, et al.** Blocking effects of polyunsaturated fatty acids on Na⁺ channels of neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:11000-11004.
21. **Leaf A, Kang JX, Xiao YF, et al.** The antiarrhythmic and anticonvulsant effects of dietary n-3 fatty acids. *J Membr Biol* 1999; 172:1-11.
22. **McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS.** The influence of age and dietary fat in an animal model of sudden cardiac death. *Aust N Z J Med* 1989; 19:1-5.
23. **Leaf A, Kang JX, Xiao YF, et al.** Functional and electrophysiologic effects of polyunsaturated fatty acids on excitable tissues: heart and brain. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60:307-312.

24. **Simopoulos AP.** Omega-3 fatty acids in the prevention-management of cardiovascular disease. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75:234-239.
25. **Simopoulos AP.** Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:438-463.
26. **Lands WE, Libelt B, Morris A, et al.** Maintenance of lower proportions of (n-6) eicosanoid precursors in phospholipids of human plasma in response to added dietary (n-3) fatty acids. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1180:147-162.
27. **De Caterina R, Madonna R.** Antiarrhythmia effects of omega-3 fatty acids. A review. *Ital Heart J* 2002; 3 (Suppl 3):297-308.
28. **De Caterina R, Zampolli A.** n-3 fatty acids: antiatherosclerotic effects. *Lipids* 2001; 36 (Suppl):S69-S78.
29. **von Schacky C, Angerer P, Kothny W, et al.** The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130:554-562.
30. **Sacks FM, Stone FM, Gibson CM, et al.** Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. HARP Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1492-1498.
31. **Eritsland J, Arnesen H, Gronseth K, et al.** Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1996; 77:31-36.
32. **Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico.** Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354:447-455.
33. **Burr ML, Fehily AM, Glibert JF, et al.** Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2:757-761.
34. **de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al.** Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99:779-785.
35. **Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, et al.** Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11:485-491.