

PUFA omega-3

Un'arma pluripotente per la prevenzione cardiovascolare

Gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 (PUFA omega-3) si sono dimostrati capaci di ridurre significativamente il rischio di morte cardiaca improvvisa e la mortalità totale nei pazienti con pregresso infarto del miocardio attraverso una peculiare azione antiaritmogena. In aggiunta alle proprietà antiaritmogeniche, gli omega-3 dimostrano elevata potenza farmacologica nel ridurre i trigliceridi oltre a varie proprietà antitrombotiche ed antinfiammatorie. Queste attività metaboliche risultano utili in prevenzione cardio- e cerebrovascolare sia primaria che secondaria. Sulla base di dati coerenti, provenienti da studi clinici ed epidemiologici, il trattamento con PUFA omega-3 è stato recentemente inserito nelle Linee Guida di varie Società cardiologiche europee e statunitensi.

PUFA omega 3

A multivalent weapon for cardiovascular prevention

Summary

Polyunsaturated fatty acids of omega-3 series (PUFA omega-3) showed to significantly reduce the risk for sudden death caused by cardiac arrhythmias and all-cause mortality in patients with acute myocardial infarction. In addition to being anti-arrhythmic, the omega-3 fatty acids show high potency in triglycerides reduction and various anti-thrombotic and anti-inflammatory properties. These metabolic actions are useful in both primary and secondary cardio- and cerebrovascular prevention. On the basis of strong epidemiological and intervention studies the administration of PUFA omega-3 has been recently incorporated into the guidelines of some European and American cardiologic societies.

Schweiger C. PUFA omega-3. A multivalent weapon for cardiovascular prevention. *Trends Med* 2005; 5(1):47-58.
© 2004 Pharma Project Group srl

Key words:

**polyunsaturated fatty acids
omega-3 fatty acids
n-3 fatty acids
cardiovascular prevention**

Secondo il libro della Genesi il pesce apparve nelle acque il quinto giorno della creazione, dopo che erano state separate la terra e le acque: "è probabilmente questa la prima citazione riguardante un cibo "salvavita" per gli esseri umani"¹. Dopo questa antica, anche se autorevole citazione, solo negli ultimi trenta anni la letteratura scientifica si è notevolmente arricchita di contributi sul ruolo protettivo esercitato dagli acidi grassi polinsaturi (Poly-Unsaturated Fatty Acids - PUFA) della serie degli omega-3 (o n-3). L'ultima review comparsa sull'argomento e pubblicata sul BMJ titola in modo originale "*Omega-3 fatty acids and*

cardiovascular disease: fishing for a natural treatment", sottolineando una delle caratteristiche peculiari dei PUFA omega-3 di derivazione dal pesce, cioè quella di essere un prodotto naturale con numerosi effetti protettivi nei confronti delle malattie cardiovascolari². La seconda caratteristica dei PUFA omega-3 è la molteplicità dei loro potenziali meccanismi d'azione su diversi punti della patogenesi dell'aterosclerosi e delle sue complicanze³. La presente review si pone l'obiettivo di illustrare i dati fisiopatologici e clinici oggi disponibili a favore dell'impiego dell'olio di pesce nella prevenzione e terapia delle malattie cardiache.



Carlo Schweiger

Divisione di Cardiologia Riabilitativa
Azienda Ospedaliera G. Salvini
Via Settembrini, 1
20017 Rho-Passirana -MI-

Cosa sono i PUFA n-3?

Gli acidi grassi polinsaturi appartengono a due classi: n-6 ed n-3. Il capostipite degli acidi grassi della classe n-6 è l'acido linoleico (LA) la cui formula è C₁₈:2n-6; esso ha 18 atomi di carbonio nella sua catena acilica e il primo doppio legame C=C è in posizione 6 rispetto al gruppo metilico terminale; da ciò la denominazione n-6. Dall'acido linoleico deriva l'acido arachidonico, con le sue importanti successive vie metaboliche. Nelle piante, nelle alghe e nel fitoplancton, l'acido linoleico può essere desaturato in posizione n-3, dando origine all'acido alfa-

linolenico (ALA) (C₁₈:3n-3) capostipite della serie n-3 e contenuto prevalentemente nei vegetali. Quindi gli n-3 PUFA comprendono non solo EPA e DHA, ma anche ALA di derivazione vegetale. Dall'acido alfa-linolenico derivano l'acido eicosapentanoico (EPA) (C₂₀:5n-3) e l'acido docosaesaenoico (DHA) (C₂₂:6n-3). In figura 1 sono riassunte le principali caratteristiche biochimiche e le fonti di approvvigionamento di PUFA per l'uomo. Questi possono essere assunti solo con la dieta (pesce) e non sono sintetizzati dall'organismo: ne consegue che qualunque carenza nutrizionale non può essere vi-

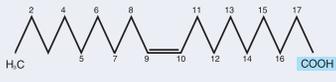
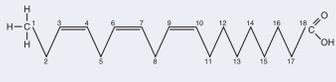
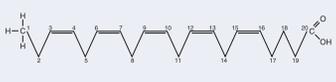
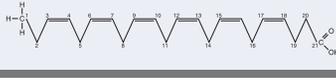
cariata da alterazioni metaboliche compensatorie dell'organismo carente. Salvo specifiche indicazioni, di seguito, parlando di n-3 PUFA, si farà riferimento esclusivamente ad EPA e DHA di derivazione dal pesce.

PUFA n-3 e protezione cardiovascolare

Studi epidemiologici ed osservazionali

Più di 20 anni or sono gli epidemiologi avevano osservato una ridotta mortalità da coronaropatia negli Eschimesi dell'Alaska e della Groenlandia^{4,5}. Lo stesso fenomeno fu rilevato tra i nip-

Figura 1. Biochimica, metabolismo e fonti nutrizionali di omega-3 nell'uomo.

Classe	Struttura/capostipite	Fonte
Acidi grassi saturi	<p>Acido stearico</p> 	Grassi animali Latte, cocco
Acidi grassi monoinsaturi (MUFA)	<p>Acido oleico</p> 	Olio di oliva
Acidi grassi polinsaturi (PUFA)	<p>Omega-6</p> <p>Acido linoleico</p> 	Olio di lino
	<p>Acido arachidonico</p> 	Grassi animali
	<p>Omega-3</p> <p>Acido α-linolenico</p> 	Olio di lino
	<p>Acido eicosapentaenoico</p> 	Pesci e crostacei
	<p>Acido docosaesaenoico</p> 	Pesci e crostacei

ponici residenti sulle coste del Giappone⁶. Sulla base di questi dati "ecologici", si è ipotizzato che l'assunzione di pesce con la dieta potesse avere un ruolo di protezione coronarica. Successivamente una lunga serie di studi prospettici di coorte hanno in gran parte confermato una correlazione inversa tra assunzione di pesce e mortalità coronarica⁷⁻¹⁴.

Nel 1999 fu condotta una prima meta-analisi¹⁵ che, basandosi prevalentemente su 4 ampi studi di coorte, arrivava alla conclusione che l'effetto protettivo si evidenziava solo per i soggetti ad "alto rischio", mentre non era documentato per quelli a "basso rischio". Questa sostanziale incertezza, pur in presenza di una più consistente massa di dati a favore, è stata superata solo recentemente da una valutazione sistematica e quantitativa di tutti gli studi pubblicati¹⁶. In questa nuova meta-analisi pubblicata nel 2004 su *Circulation* sono stati inclusi 13 studi per un totale di 222.364 soggetti, seguiti per una media di 11,8 anni: in questa coorte sono stati registrati nel periodo di follow-up 3.032 morti coronariche. La correlazione fra consumo di pesce e mortalità coronarica è sintetizzata in tabella 1.

In pratica, posto pari ad 1 il rischio relativo in chi assume pesce meno di una volta al mese, chi se ne nutre cinque o più volte alla settimana vede ridotto del 38% il proprio rischio di morire di malattia coronarica, ma le riduzioni sono evidenti anche per "dosi" inferiori di pesce. Da questi numeri è intuibile una relazione dose/effetto: essa è stata calcolata e gli Autori giungono alla conclusione che ogni incremento di 20 grammi/die di pesce comporta una riduzione del 7% della mortalità coronarica.

Tabella 1. Rischio relativo (RR) di mortalità coronarica e assunzione di pesce (Dati da He K et al 2004¹⁶).

Consumo di pesce	RR (IC)
< 1 volta/mese	1
1-3 volte/mese	0,89 (0,79-1,01)
1 volta/settimana	0,85 (0,76-0,96)
2-4 volte/settimana	0,77 (0,66-0,89)
≥5 volte/settimana	0,62 (0,46-0,82)

Ulteriore elemento rilevante è che l'effetto protettivo è risultato più evidente in quegli studi che avevano un follow-up superiore a 12 anni: in questi la riduzione del rischio era già significativa in coloro che assumevano pesce anche solo sporadicamente (1-3 volte/mese). Ciò suggerisce un elemento importante alla base dei dati non sempre univoci provenienti dagli studi di intervento: l'effetto è rilevabile anche con basse dosi, ma solo nel lungo termine, mentre non è "visibile" su periodi più brevi tipici dei trial clinici controllati.

Questa meta-analisi appare supportare una strategia di prevenzione primaria a base di un'alimentazione ricca di pesce, ma soffre di tutte le limitazioni connesse agli studi osservazionali: infatti non si può escludere che un maggior consumo di pesce fosse associato a stili di vita più salutari (minor abitudine al fumo, minor obesità, più esercizio fisico), per cui l'effetto favorevole potrebbe essere almeno in parte attribuito a tali fattori. Questo rischio è tuttavia limitato dal fatto che nella maggior parte degli studi inseriti nella meta-analisi i risultati erano stati corretti per tutte le variabili confondenti.

Nurses Health Study

Nell'ambito degli studi osservazionali una citazione a parte

meritano alcuni studi particolarmente rilevanti. Sino al 2002 non erano disponibili dati specifici per il sesso femminile, una popolazione notoriamente più protetta della controparte maschile nei confronti dell'aterosclerosi e delle sue conseguenze aterotrombotiche. I PUFA omega-3 esercitano gli stessi effetti protettivi anche in questa specifica popolazione? La lacuna è stata colmata da un'analisi condotta sulla coorte del Nurses Health Study, che ha confermato una forte relazione inversa tra consumo di pesce e mortalità coronarica. Rispetto alle donne che assumevano pesce meno di una volta al mese il rischio di coronaropatia si riduceva rispettivamente del 21%, 29%, 31% e 34% con assunzione di pesce da 1 a 3 volte al mese, una volta alla settimana, da 2 a 4 volte la settimana e più di 5 volte alla settimana (p per il trend = 0,001). Confrontando i due quintili estremi, la correlazione inversa tra assunzione di pesce ed eventi coronarici è risultata più forte per la mortalità coronarica che per l'infarto non fatale (rischio relativo 0,55 *versus* 0,73)¹⁷.

Physician Health Study

Anche un'analisi del Physician Health Study, pubblicata precedentemente orientava verso un effetto favorevole degli n-3 PUFA non tanto sugli eventi non fatali, quanto piuttosto sul-

la mortalità totale e in modo particolare sulla mortalità improvvisa¹⁸. Il dato è stato confermato da un ulteriore studio caso-controllo, condotto sempre sulla coorte dello stesso studio, rappresentata da medici americani, senza segni di cardiopatia al momento dell'arruolamento. In questo studio sono stati individuati, dopo un follow-up di 17 anni, 94 casi di morte improvvisa come prima manifestazione di cardiopatia: questi sono stati messi a confronto con 184 casi viventi ma per il resto confrontabili con i soggetti morti improvvisamente. Sui campioni di sangue prelevati al basale, degli uni e degli altri, è stata misurata la concentrazione di n-3 PUFA. Dividendo i campioni di sangue in quartili in funzione della concentrazione di n-3 PUFA, è stato calcolato il rischio relativo di morte improvvisa¹⁹: facendo pari a 1 il rischio di coloro che avevano la concentrazione più bassa, il rischio si riduceva a 0,55 per il secondo quartile, a 0,28 per il terzo e addirittura a 0,19 per il quarto (tabella 2).

Risultati impressionanti, ma sicuramente da interpretare con senso critico: un limite dello studio è ad esempio quello di basarsi solo sulle concentrazioni misurate all'inizio dello studio e

quindi non rappresentative con sicurezza delle possibili variazioni verificatesi nei 17 anni di follow-up. Malgrado questa doverosa prudenza, la fortissima relazione inversa tra n-3 PUFA e morte improvvisa fa supporre un rapporto causale e fa concludere i ricercatori nel modo seguente "...mangiare più pesce o assumere supplementi di olio di pesce è un intervento preventivo applicabile a basso costo e con minimi rischi". In conclusione, allo stato attuale delle conoscenze, si può affermare che dagli studi osservazionali emerge una forte indicazione ad incrementare il consumo di pesce per la prevenzione primaria della cardiopatia ischemica e in particolare per la prevenzione della morte improvvisa.

Studi clinici controllati

Il primo studio controllato sull'efficacia di una dieta ricca di pesce (o con l'aggiunta di eventuali supplementi) in soggetti già infartuati è stato il Diet And Reinfarction Trial (DART), che ha evidenziato una riduzione del 29% della mortalità per tutte le cause nell'arco di 2 anni. L'effetto maggiore è stato ottenuto nella riduzione degli infarti fatali, mentre non si è rilevata alcuna efficacia sugli eventi non fatali²⁰.

Risultati simili ha prodotto uno studio indiano in cui pazienti con infarto sono stati randomizzati ad assumere 1,8 g di EPA+DHA, olio di senape (ricco in acido alfa-linolenico, appartenente alla classe n-3 PUFA, ma di origine vegetale) e placebo. Dopo un anno gli eventi cardiaci totali risultavano significativamente ridotti ($p < 0,01$) nei due gruppi trattati non n-3 PUFA, rispetto al placebo²¹. Particolarmente eclatanti i risultati del Lyon Diet Heart Study che, sempre in prevenzione secondaria, ha testato l'efficacia di una dieta mediterranea, ricca in acido alfa-linolenico rispetto ad una dieta ipolipidica. Dopo circa 4 anni si è osservata una riduzione di circa il 70% dell'endpoint primario (morte cardiaca e infarto non fatale)²². Ma sicuramente il contributo più rilevante per la documentazione di efficacia degli omega-3 PUFA deriva dal GISSI-Prevenzione.

GISSI-Prevenzione

Tra il 1993 e il 1995 sono stati arruolati 11.324 pazienti con recente infarto del miocardio (mediana del tempo di randomizzazione dall'evento indice 16 giorni)²³. Ad essi sono stati somministrati in modo randomizzato:

1. braccio 1 (n° 2.836): supple-

Tabella 2. Relazione fra concentrazioni plasmatiche di acidi grassi omega-3 e morte cardiaca improvvisa nel Physicians' Health Study. I valori sono riportati sia prima dell'aggiustamento per altre variabili potenzialmente confondenti sia dopo aggiustamento. E' da notare che i valori non aggiustati erano già corretti per le due variabili confondenti più forti (età e fumo).

RR	PUFA n-3 su totale acidi grassi circolanti (%)			
	Quartile			
	I	II	III	IV
Non aggiustato	1	0,47	0,37	0,31
Aggiustato*	1	0,50	0,28	0,19

*Dopo aggiustamento per fumo, età, indice di massa corporea, diabete, ipertensione, ipercolesterolemia, anamnesi familiare positiva ed assunzione di aspirina, cardiofitness e consumo di alcool.

I risultati del GISSI-P suggeriscono che la riduzione della morte cardiaca improvvisa è il fattore che ha "pesato" maggiormente (-45%), ma comunque rilevante risulta l'effetto sulla mortalità globale (-20%) e cardiovascolare (-30%).

- 1. braccio 1 (gruppo di controllo n° 2828): nessuno di essi;
- 2. braccio 2 (n° 2.830): vitamina E (300 mg/die);
- 3. braccio 3 (n° 2.830): entrambi i supplementi;
- 4. braccio 4 (gruppo di controllo n° 2828): nessuno di essi.

Gli unici criteri di esclusione erano le controindicazioni ai supplementi dietetici e/o una prospettiva di vita sfavorevole a breve termine, ad esempio scompenso cardiaco avanzato, cancro, etc. Non sono stati fissati limiti di età. Hanno arruolato pazienti 172 centri cardiologici italiani (130 reparti cardiologici per acuti e 40 cardiologie riabilitative). Le caratteristiche cliniche e demografiche al baseline erano ben bilanciate tra i gruppi e definiscono una popolazione con rischio medio-basso: solo il 16% presentava un'età ≥70 anni, solo il 14% aveva una frazione d'eiezione ≤40% ; il 29% aveva documentazione clinica, o al test da sforzo, di ischemia residua. Gli endpoint primari erano: 1) mortalità totale più infarto non fatale e ictus non fatale; 2) mortalità cardiovascolare più infarto non fatale e ictus non fatale. I pazienti sono stati seguiti in media per 4 anni, l'informazione sullo status vitale al termine dello studio è stata completa (99,9%). In sintesi i risultati non hanno documentato alcuna efficacia

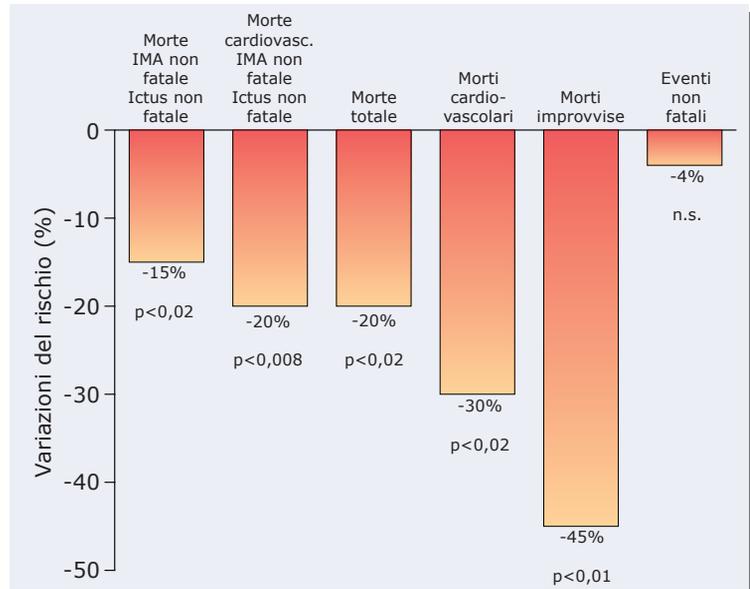
della Vitamina E, mentre per quanto riguarda i PUFA omega-3 si è ottenuta una riduzione del 15% (p<0,02) dell'endpoint primario. Il beneficio è stato attribuibile ad una riduzione del 20% della mortalità totale (p<0,02) e del 30% della mortalità cardiovascolare (p<0,02). Nessun effetto significativo si è ottenuto sugli eventi non fatali. L'effetto del trattamento combinato con la Vitamina E è stato sovrapponibile a quello ottenuto con i soli n-3 PUFA. I risultati di questo studio sono illustrati in sintesi nella figura 2. Un effetto particolarmente marcato è stato ottenuto sulla mortalità improvvisa, che si è ridotta del 45% (p=0,01); tale endpoint tuttavia non era stato pre-dichiarato. Questi risultati sono stati ottenuti in una popolazione trattata al meglio degli abituali trattamenti consigliati in prevenzione secondaria (antiaggreganti, β-bloccanti, ACE-inibitori e statine). Le ricadute del GISSI-Prevenzione sul piano clinico sono dunque le seguenti:

- dimostrazione di efficacia della terapia con n-3 PUFA sulla mortalità totale (-20%), "on-top" degli altri trattamenti raccomandati;
- tale efficacia, espressa in termini di numero di pazienti da trattare per evitare un evento (NNT), è comparabile a quella delle altre classi farmacologiche consigliate nel contesto della prevenzione secondaria;
- efficacia particolare nella riduzione della morte improvvisa; ciò è tanto più rilevante se si considera che in tale ambito i risultati dei trattamenti antiaritmogenici classici sono risultati complessivamente deludenti;
- livello di "safety" ottimale.

Carta del Rischio post-IMA

A questi risultati riguardanti l'efficacia e la sicurezza del trattamento, se ne aggiunge un altro, come by-product dello studio ma di importanza assolutamente cruciale: la costruzione di un modello di predizione del ri-

Figura 2. Risultati del trattamento con PUFA n-3 registrati nello studio GISSI-P.



servato nel corso degli ultimi anni per molti farmaci cardiovascolari (statine, ACE-inibitori etc.), anche per gli omega-3 l'uso clinico ha stimolato la ricerca di base e ciò ha ampliato lo spettro delle conoscenze al di là dei meccanismi d'azione e delle proprietà biologiche inizialmente individuate. Oggi, accanto all'effetto antiaritmogenico, che rimane peculiare, sono studiati con interesse crescente numerosi altri meccanismi e proprietà biologiche, complessivamente riassunte in tabella 3.

Effetto antiaritmogenico

Tra i numerosi effetti potenzialmente favorevoli degli n-3 PUFA, quello clinicamente più rilevante sembra proprio l'effetto di stabilizzazione elettrica; a sostegno dell'attività antiaritmogenica vi sono dati epidemiologici, clinici e sperimentali. Tanto nello studio DART²⁰, quanto nel Lyon Diet Heart Study²¹, la riduzione di eventi mortali era legata ad una importante riduzione della morte improvvisa. Nella prima analisi del Physician Health Study si è osservata una riduzione del 52% del-

la morte improvvisa e il dato è stato ampiamente confermato dallo studio caso-controllo eseguito sulla medesima coorte di popolazione¹⁹.

Nel GISSI-Prevenzione si è osservata una riduzione del 45% della mortalità improvvisa, anche se bisogna ricordare che tale evento non era tra gli end-point predichiarati dello studio. I risultati del GISSI-Prevenzione sono stati pertanto rianalizzati valutando l'andamento dei diversi end-points nel tempo. La mortalità totale risultava significativamente ridotta già a 3 mesi di distanza dalla randomizzazione con un rischio relativo pari a 0,59. La riduzione del rischio di morte improvvisa è apparsa particolarmente rilevante e statisticamente significativa già a 4 mesi (RR=0,47). La riduzione delle altre cause di morte ha raggiunto la significatività più tardivamente: a 6 mesi per la mortalità cardiaca e a 8 mesi per quella coronarica e cardiovascolare. Al termine dello studio la riduzione della morte improvvisa giustificava da sola il 59% del beneficio ottenuto dagli n-3 PUFA in termini di riduzione di mortalità²⁵. L'effetto molto precoce

sulla mortalità totale e su quella improvvisa sostengono sostanzialmente l'ipotesi di un effetto antiaritmogenico.

I meccanismi alla base di questo importante effetto antifibrillatorio non sono ancora perfettamente chiariti, tuttavia vi sono numerosi contributi clinici e sperimentali su animali e su miociti isolati.

Dal punto di vista clinico è interessante il rilievo di una correlazione positiva tra assunzione di PUFA n-3 e Heart Rate Variability (HRV). In 291 pazienti avviati ad una coronarografia è stato valutato l'apporto di omega-3, è stata misurata la concentrazione di PUFA n-3 nel tessuto adiposo, la composizione in PUFA n-3 delle membrane dei leucociti ed è stata analizzata la HRV. L'assunzione omega-3 con gli alimenti era correlata con i livelli di n-3 PUFA nel tessuto adiposo e la concentrazione di essi nelle membrane leucocitarie era positivamente correlata con la HVR. Tale associazione è risultata indipendente anche dopo correzione per altri fattori che influenzano la HRV (betabloccanti, fumo, età e pregreso IMA)²⁶.

Tabella 3. Attività biologiche mediante le quali gli acidi grassi omega-3 sembrano svolgere la loro azione di prevenzione cardiovascolare. A fianco a quella antiaritmogenica si deve notare la molteplicità degli affetti antiaterotrombotici.

Lipidi	Cuore/Vasi	Infiammazione
↓ Trigliceridemia (basale e post-prandiale) ↑ Colesterolo-HDL ↓ Perossidazione lipidica ↓ Lipoproteina (a)	↑ Soglia aritmogenica ↑ Resistenza stimoli vasocostrittivi ↑ Concentrazioni NO	Inibizione IL-1 Inibizione TNF-α Riduzione leucotrieni B ₄
Aterosclerosi/Placca		Emostasi
Stabilizzazione nucleo lipidico Ridotto accrescimento della placca Interferenza con citochine pro-infiammatorie presenti nella placca Migrazione e proliferazione VSMC		↓ Aggregazione piastrinica ↓ Trombossano A ₂ ↑ Prostaciclina I ₃ ↓ Fibrinogeno (?)

È nota la correlazione tra aumentata frequenza cardiaca e rischio di morte improvvisa. Uno studio recente ha dimostrato una significativa correlazione inversa tra quantità di omega-3 assunto con la dieta e frequenza cardiaca: in 9.758 soggetti privi di coronaropatia e di età tra 50 e 59 anni è stato valutato il consumo di pesce e in un campione di essi anche la concentrazione di EPA e DHA negli eritrociti. La concentrazione dei due PUFA negli eritrociti aumentava in rapporto alla quantità di pesce assunto settimanalmente. Al contrario la frequenza cardiaca media si riduceva in misura significativa. La correlazione inversa rimaneva valida anche correggendo per tutti i possibili fattori confondenti²⁷. Il maggior contributo alla ricerca di base è stato dato dal gruppo di Alexander Leaf, con un modello sperimentale di morte improvvisa nei cani e con colture di miociti isolati di ratto. Dopo aver indotto chirurgicamente nei cani un infarto anteriore, è stato posto un manicotto gonfiabile attorno alla coronaria circonflessa. Successivamente i cani sono stati allenati a correre su un treadmill. La combinazione dello sforzo e dell'ischemia indotta dalla chiusura della circonflessa produceva la comparsa di fibrillazione ventricolare entro 2 minuti nel 60% dei cani. L'esperimento è stato ripetuto a distanza di una settimana dopo aver somministrato e.v. un'emulsione di 5 grammi di PUFA n-3 pochi minuti prima del test: su 13 cani così pre-trattati 10 non svilupparono fibrillazione. La ripetizione dell'esperimento con l'infusione di olio di soia non si dimostrò invece altrettanto protettiva sugli animali. Poiché tuttavia l'emulsione di PUFA n-3 conteneva di-

versi ingredienti, l'esperimento è stato ripetuto con infusione di preparati purificati di EPA e di DHA, ed essi risultarono egualmente efficaci²⁸.

Attraverso una serie di esperimenti su miociti isolati di ratto si avanza l'ipotesi che il meccanismo d'azione dei PUFA n-3 per la prevenzione delle aritmie fatali sia basato sulla loro capacità di interferire con i canali ionici: da una parte essi preven- gono il sovraccarico di calcio mantenendo l'attività dei canali del calcio di tipo L durante periodi di stress, dall'altra essi sono potenti inibitori dei canali rapidi del sodio voltaggio-dipendenti²⁹⁻³¹.

A completamento di questa rassegna sull'azione antiaritmogena degli n-3 PUFA è doveroso citare un trial i cui risultati non sono coerenti con gli altri³². Si tratta di un piccolo trial randomizzato condotto su 200 pazienti portatori di un defibrillatore impiantabile: essi sono stati randomizzati a placebo o a 1,8 g/die di EPA+DHA e sono stati seguiti per 2 anni. Sfruttando le capacità di memoria del dispositivo, che registra tutti gli eventi, è stata verificata l'incidenza di tachicardie ventricolari (TV) e fibrillazioni ventricolari (FV). I risultati sono che si è rilevata una maggior incidenza di TV/FV nei pazienti trattati rispetto al placebo; la differenza non raggiunge la significatività statistica. Il trial, presentato alla Scientific Session dell'American Heart Association nel Novembre del 2003 non è stato ancora pubblicato per cui non è possibile un'analisi dettagliata. La possibile spiegazione è che gli omega-3 non svolgono attività antiaritmogena con le modalità classiche ed esercitano invece i loro favorevoli effetti antifibrillatori più probabilmente nel

contesto di un'ischemia acuta del miocardio. Una dettagliata review sui meccanismi d'azione antiaritmogena dei PUFA n-3 è stata recentemente pubblicata da De Caterina sull'American Heart Journal³³.

Effetto antiaterosclerotico e stabilizzazione della placca

Un contributo significativo in ordine a questo effetto viene da un recente studio condotto su 188 pazienti in attesa di essere sottoposti ad endoarterectomia carotidea³⁴. Per un periodo mediano di 42 giorni essi sono stati sottoposti a tre diverse supplementazioni: olio di semi di girasole; EPA+DHA (1,4 g/die) e placebo sino al momento dell'intervento. L'obiettivo dello studio era quello di valutare il grado di incorporazione nella placca aterosclerotica degli acidi grassi polinsaturi, la morfologia della placca (indicativa di stabilità o instabilità) e l'incorporazione dei macrofagi.

Lo studio ha mostrato un'elevata incorporazione di EPA e DHA nella placca e che il numero dei macrofagi nelle placche era nettamente inferiore nei soggetti trattati con omega-3 rispetto ai trattati con olio di girasole ed ai controlli. Infine, i pazienti che avevano assunto PUFA n-3 presentavano placche che avevano un cappuccio più spesso e minore componente infiammatoria. In conclusione, questa ricerca documenta un effetto complessivo di stabiliz-

Gli effetti dei PUFA ω -3 sulla placca aterosclerotica sono numerosi, ampi e convergenti verso una maggior stabilità ed una rallentata progressione delle lesioni.

zazione della placca aterosclerotica che può giustificare la riduzione di eventi cardiovascolari fatali e non fatali.

Infiammazione e trombosi

E' noto il ruolo centrale dell'infiammazione nell'insorgenza e nella progressione dell'aterosclerosi coronarica. I PUFA n-3 agiscono a questo livello attraverso diversi meccanismi. In primo luogo gli acidi grassi omega-6, il cui capostipite è l'acido linolenico, vengono convertiti in acido arachidonico e quindi, attraverso la via della cicloossigenasi e lipoossigenasi, metabolizzati in eicosanoidi ad azione proaggregante (prostanoidi della serie 2 come TXA₂, PGE₂, PGI₂) e proinfiammatoria (leucotrieni della serie 4 come LTB₄, LTC₄, LTE₄).

L'assunzione di PUFA n-3 porta ad un'augmentata incorporazione di EPA e DHA nelle membrane cellulari; essi competono con l'acido arachidonico per la conversione in eicosanoidi e ne deriva quindi una riduzione degli eicosanoidi di derivazione dall'acido arachidonico e un aumento degli eicosanoidi di derivazione omega-3; questi derivati, come i prostanoidi della serie 3 (TXA₃, PGE₃, PGI₃) e i leucotrieni della serie 5 (LTB₅, LTC₅, LTE₅) inibiscono l'aggregazione e hanno un effetto antinfiammatorio²³. Independentemente da questo meccanismo competitivo, essi sopprimono le citochine proinfiammatorie (interleuchine e TNF) e riducono l'espressione delle molecole di adesione come VCAM-1, ICAM-1 ed E-selectin³⁵.

Riduzione dei trigliceridi

L'efficacia dei PUFA omega-3 nella riduzione dei trigliceridi è ampiamente nota: in una review degli studi condotti sull'uomo,

Harris documenta che una dose di circa 4 g/die (quindi nettamente superiore a quella utilizzata nel GISSI-P) riduce i trigliceridi del 25-30%³⁶. Nella stessa review si evidenzia una stretta relazione dose-risposta. I PUFA n-3 risultano particolarmente efficaci nel ridurre l'ipertrigliceridemia post-prandiale³⁷, un importante effetto che si può ottenere anche con dosi uguali o inferiori ai 2 g/die. Per la gestione delle dislipidemie miste, gli acidi grassi omega-3 possono risultare particolarmente interessanti: essi infatti non mostrano significative interazioni negative con le statine, presenti invece per alcuni fibrati.

A conclusione di questa breve rassegna sui molteplici effetti biologici di questa classe di acidi grassi risulta difficile, se non impossibile, attribuire un ruolo preminente od esclusivo ad uno di essi nell'esplicare l'azione protettiva nei confronti delle malattie cardiovascolari. E' ragionevole pensare che la loro efficacia sia legata all'interazione dei vari meccanismi e alla molteplicità dei target, ma è doveroso segnalare che recentemente l'attività antiaritmogena sembra quella più accreditata per giustificare la riduzione di mortalità.

Secondo Siscovick, dopo alcuni decenni in cui la *diet-heart hypothesis* era focalizzata esclusivamente sul colesterolo, ora emerge una diversa ipotesi, caratterizzata dal seguente sillogismo: 1) l'apporto dietetico di n-3 PUFA aumenta il loro livello nelle membrane cellulari; 2) più elevati livelli di n-3 PUFA modulano favorevolmente la funzione dei canali ionici; 3) questa modulazione modifica il potenziale d'azione; 4) questa modificazione del potenziale d'azione riduce la vulnerabilità miocardica alla fibrillazione ventricolare³⁸.

Preso singolarmente, ciascun elemento del sillogismo è attualmente supportato da prove derivate da diversi approcci di ricerca, sperimentali, epidemiologici e clinici.

Sempre con questo Autore possiamo dire che: "è giunto il tempo per una maggior attenzione da parte dei clinici, dei ricercatori e dei policy-makers per questa nuova *diet-heart hypothesis* e per il trasferimento di questo notevole corpus di conoscenze cliniche, sperimentali ed epidemiologiche nella pratica clinica"³⁸.

Indicazioni pratiche

Il crescente interesse scientifico e terapeutico attorno ai PUFA omega-3 ha indotto l'AHA a produrre uno specifico Statement su questo tema³; le raccomandazioni contenute in tale documento sono riassunte in tabella 4.

Una certa preoccupazione ha destato recentemente la segnalazione circa la presenza di metilmercurio ed altri contaminanti nel pesce, non solo in ordine ai possibili effetti indesiderati, prevalentemente neurologici, ma anche riguardo alla possibile riduzione dei benefici effetti a livello cardiovascolare. Su quest'ultimo aspetto due recenti studi sembrano dare risultati tranquillizzanti. Il primo contributo deriva dal Health Professionals Follow-up Study ed è uno studio caso-controllo. Su 33.737 soggetti sani tra 40 e 75 anni, in un follow-up di 5 anni si sono verificati 470 eventi coronarici. Questi casi sono stati confrontati con 464 controlli. E' stata trovata una correlazione tra assunzione di pesce e concentrazione di metilmercurio nelle unghie dei piedi. Tuttavia, aggiustando per l'età, il fumo e gli altri fattori di rischio coronarico, il livello di mercurio non risul-

Tabella 4. Raccomandazioni dell'American Heart Association per l'assunzione di n-3 PUFA.

Popolazione	Raccomandazioni
Soggetti senza coronaropatia	Assumere pesce, preferibilmente grasso, almeno due volte alla settimana. Includere oli e cibi ricchi di acido alfa-linolenico (olio di semi di lino, canola e soia; semi di lino e noci).
Pazienti con coronaropatia	Consumare circa 1 g di EPA+DHA al di preferibilmente derivato da pesce grasso. Supplementi di EPA+DHA su parere medico.
Ipertrigliceridemia	Da 2 a 4 g di EPA+DHA al di in capsule sotto controllo medico.

tava associato in misura significativa con il rischio di eventi coronarici³⁹.

Anche il secondo studio è di tipo caso-controllo: 684 casi di infarto sono stati confrontati con 724 controlli. A tutti è stata misurata la concentrazione di metil-mercurio nelle unghie dei piedi e la concentrazione di DHA nel tessuto adiposo.

La concentrazione di mercurio è risultata superiore del 15% nei casi rispetto ai controlli e il rischio relativo di IMA tra il quintile più alto e quello più basso delle concentrazioni di mercurio è pari a 2,16 (IC 1,09-4,29); quindi il mercurio si conferma un fattore di rischio di infarto. Tuttavia la concentrazione di DHA, pur dopo aggiustamento per i livelli di mercurio, risulta associata ad una importante riduzione del rischio di infarto: il rischio relativo tra quintile più alto e quintile più basso di DHA è infatti pari a 0,59. In pratica l'effetto protettivo degli n-3 PUFA si mantiene, pur in presenza di contaminazione da mercurio, anche se probabilmente il suo effetto benefico è ridotto⁴⁰.

Questi dati non inducono quindi a sconsigliare una dieta ricca di pesce, anche perché con le assunzioni consigliate la possibilità di danni da mercurio, anche di tipo neurologico, è pres-

soché insistente. Certamente per dosi elevate l'utilizzo di supplementi dietetici purificati è la scelta ottimale. Un'ultima segnalazione pratica merita menzione: l'effetto protettivo dei PUFA omega-3 è ben documentato, ma se la loro assunzione avviene attraverso la dieta è importante considerare il tipo di pesce e la modalità di preparazione. Sono disponibili e facilmente consultabili tabelle che riportano il contenuto di EPA e DHA dei vari tipi di pesce³, ma meno noto è il fatto che l'effetto cardioprotettivo non si ottiene con il pesce fritto e con i cosiddetti sandwich di pesce o fish-burgers.

Una dimostrazione di ciò è data dal Cardiovascular Health Study in cui, in soggetti oltre i 65 anni, si è dimostrato che il tonno e altri pesci alla griglia o al forno comportano un aumento degli n-3 PUFA, mentre ciò non si verifica con pesce fritto e fish-burgers. Non solo, mentre con la prima modalità di preparazione il rischio di morte da coronaropatia si riduce del 49% e quello di morte improvvisa del 58%, ciò non si verifica con la seconda modalità di preparazione¹⁴.

Trial in corso e prospettive future

Manca a tutt'oggi un trial clinico randomizzato in prevenzio-

ne primaria; questa lacuna sta per essere colmata perché è attualmente in corso in Italia uno studio condotto nel contesto dell'assistenza primaria (Medici di Medicina Generale). Questo studio clinico è stato denominato Rischio & Prevenzione.

Trial Rischio & Prevenzione

Questo studio è articolato in due parti: la prima ha l'obiettivo di verificare la trasferibilità al mondo della medicina generale delle strategie di prevenzione di efficacia documentata ma adottate sino ad oggi solo nei grandi trial clinici controllati; la seconda è un classico studio clinico controllato che vuole verificare efficacia e sicurezza del trattamento con 1 grammo/die di n-3 PUFA. I criteri di inclusione prevedono l'arruolamento di soggetti ad alto rischio, sia per pregressi eventi clinici di vasculopatia aterosclerotica (ictus, TIA, arteriopatia periferica e pregressa rivascolarizzazione) sia per la presenza di fattori di rischio multipli (età anziana, sesso maschile, diabete mellito, ipertensione, ipercolesterolemia, obesità, fumo, familiarità). Più specificamente l'inclusione di pazienti con *cluster* di rischio prevede almeno 4 fattori contemporaneamente in essere nei non diabetici e almeno 1 fattore di rischio oltre al diabete nei diabetici.

Sono naturalmente esclusi i pazienti con pregresso infarto miocardico in quanto in essi il trattamento è già indicato.

L'end-point primario è costituito dalla valutazione della mortalità totale più ictus e IMA non fatali; end-point secondari sono: mortalità cardiovascolare più ictus e IMA non fatali; mortalità coronarica; mortalità improvvisa. E' previsto l'arruolamento di 12.000 pazienti da parte di almeno 600 medici di medicina

generale. La durata del follow-up sarà di 5 anni.

GISSI-Heart Failure

Un secondo trial è attualmente in corso in Italia con l'obiettivo di verificare l'efficacia degli n-3 PUFA nella riduzione della morte improvvisa in soggetti affetti da scompenso cardiaco e, come tali, ad elevato rischio di morte improvvisa. Lo studio denominato GISSI-HF (Heart Failure), con un disegno fatto-

riale 2x2 vuole anche verificare l'efficacia delle statine nel ridurre la mortalità in questa specifica popolazione di scompensati. Allo studio partecipano circa 400 strutture cardiologiche. L'arruolamento si concluderà entro la fine del 2004 ed è previsto un follow-up medio di 3 anni. Quindi, tra il 2008 e 2009 saranno disponibili ulteriori evidenze che potrebbero allargare le indicazioni al trattamento con supplementi di n-3 PUFA. **TiM**

Bibliografia

1. **Rosenberg IH.** Fish-food to calm the heart. *N Engl J Med* 2002; 346:1102-1103.
2. **Din JN, Newby DE, Flapan AD.** Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease - fishing for a natural treatment. *BMJ* 2004; 328:30-35.
3. **Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ,** for the Nutrition Committee AHA Scientific Statement. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:2747-2757.
4. **Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM.** The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:2657-2661.
5. **Kromann N, Green A.** Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland: incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand* 1980; 208:401-406.
6. **Keys A.** Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary artery disease. Cambridge, Mass: Harvard University Press 1980.
7. **Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C.** The inverse relationship between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312:1205-1209.
8. **Shekelle RB, Missel LV, Paul O, et al.** Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313:820.
9. **Norell SE, Ahlbom A, Feychting M, et al.** Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *BMJ (Clin Res Ed)* 1986; 293:426.
10. **Kromhout D, Feskens EJ, Bowles CH.** The protective effect of a small amount of fish on coronary heart disease mortality in an elderly population. *Int J Epidemiol* 1995; 24:340-345.
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. **Oomen CM, Feskens EJ, Rasanen L, et al.** Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy and the Netherlands. *Am J Epidemiol* 2000; 151:999-1006.
13. **Yuan JM, Ross RK, Gao YT, et al.** Fish and shellfish consumption in relation to death from myocardial infarction among men in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* 2001; 154:809-816.
14. **Mozaffarian D, Lemaitre RN, Kuller LH, et al.** Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003; 107:1372-1377.
15. **Marckmann P, Grombaek M.** Fish consumption and coronary heart disease mortality: a systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 585-590.
16. **He K, Song Y, Davoglus ML, et al.** Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality. A meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; 109:2705-2711.
17. **Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al.** Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary disease in women. *JAMA* 2002; 287:1372-1377.
18. **Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al.** Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279:23-28.
19. **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.
20. **Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al.** Effects of changes of fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2:757-761.
21. **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.
22. **deLogeril M, Salen P, JL 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.
23. **GISSI-Prevenzione Investigators.** Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and

- vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354:447-455.
24. **Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, et al.** Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations. GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001; 22:2085-2103.
 25. **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.
 26. **Christensen JH, Skou HA, Fog L, et al.** Marine n-3 Fatty Acids, Wine Intake, and Heart Rate Variability in Patients Referred for Coronary Angiography. *Circulation* 2001; 103:651-657.
 27. **Dallongeville J, Yarnell J, Ducimetiere P, et al.** Fish consumption is associated with lower heart rates. *Circulation* 2003; 108:820-825.
 28. **Billman GE, Kang JX, Leaf A.** Prevention of ischemia induced cardiac sudden death by pure n-3 polyunsaturated fatty acids. *Circulation* 1999; 99:2452-2457.
 29. **Hallaq H, Smith TW, Leaf A.** Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:1760-1764.
 30. **Kang JX, Leaf A.** Anti-arrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids: recent studies. *Circulation* 1996; 94:1774-1780.
 31. **Leaf A, Kang JX, Xiao YF, et al.** Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003; 107:2646-2652.
 32. **Raitt M.** American Heart Association Scientific Session Orlando (Fl) November 2003.
 33. **De Caterina R, Madonna R, Zucchi R, et al.** Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids: from epidemiology to bedside. *Am Heart J* 2003; 146:420-430.
 34. **Thies F, Garry JMC, Yaqoob P, et al.** Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361:477-485.
 35. **De Caterina R, Liao JK, Libby P.** Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 200; 71 (suppl):S213-S223.
 36. **Harris WS.** n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (5 suppl):S1645-S1654.
 37. **Harris WS, Connor WE, Alam N, et al.** Reduction of postprandial trygliceridemia in humans by dietary n-3 fatty acids. *J Lipid Res* 1988; 29:1451-1460.
 38. **Siscovick D, Lemaitre RN, Mozaffarian D.** The fish story. A diet-heart hypothesis with clinical implications: n-3 polyunsaturated fatty acids, myocardial vulnerability, and sudden death. *Circulation* 2003; 107:2632-2634.
 39. **Yoshizawa K, Rimm EB, Morris JS, et al.** Mercury and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2002; 347:1755-1760.
 40. **Guallar E, Sanz-Gallardo I, Van't Veer P, et al.** Mercury, fish oils and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:1747-1760.