

Sulle riviste di tutto il mondo

La popolazione umana pesa troppo: rischi individuali e globali

Uno studio della London School of Hygiene and Tropical Disease ha riportato il numero globale di abitanti e il body mass index (BMI) medio di ciascun'area geografica. Assumendo il classico BMI ≥ 25 quale indicatore di sovrappeso e ≥ 30 quale indicatore di obesità, è emerso che le popolazioni dell'Europa e degli Stati Uniti d'America sono le più pesanti del pianeta. Se in Europa il 56% della popolazione è in sovrappeso, negli USA le persone in sovrappeso sono addirittura il 74% del totale (con un peso medio individuale, rispettivamente, di 70,8 e di 80,7 kg). Ma sovrappeso e obesità non sono di per sé inevitabilmente legati soltanto alla ricchezza e all'abbondante disponibilità di cibo tipiche dei paesi industrializzati. Tipico esempio positivo è rappresentato dal Giappone, il cui BMI medio è solo 22,0, mentre negli Stati Uniti è 28,7. Obesità e sovrappeso sono fattori di rischio non soltanto per la salute delle persone, ma anche dell'intero pianeta: l'incremento del numero di individui in sovrappeso od obesi potrebbe, secondo i calcoli del gruppo londinese, avere lo stesso impatto sulla sostenibilità e sul fabbisogno alimentare del pianeta di un aumento di popolazione di 500 milioni di unità. Pertanto, appare fondamentale diffondere il più possibile uno stile alimentare sano al fine di contribuire non solo a migliorare la salute individuale, ma anche quella dell'intero pianeta.

The weight of nations: an estimation of adult human biomass Walpole SC, Prieto-Merino D, Edwards P et al. BMC Public Health 2012 Jun 18;12(1):439. [Epub ahead of print]

Cioccolato nero e benefici cardiovascolari

Un gruppo di ricercatori di Melbourne (Australia) ha studiato 2.013 pazienti ipertesi con diagnosi di sindrome metabolica, senza storia di malattie cardiovascolari e non in trattamento con farmaci antipertensivi al fine di verificare l'efficacia a lungo termine del consumo quotidiano di cioccolato nero in una popolazione ad alto rischio cardiovascolare.

Ne è emerso, al pari di altri studi, che il consumo giornaliero di 100 g di cioccolato scuro (quello a più alto contenuto in polifenoli), può prevenire 85 eventi cardiovascolari ogni 10.000 persone "trattate" per 10 anni.

Quindi, ancora una volta, il consumo quotidiano di cioccolato nero, la cosiddetta "dark chocolate therapy", per via dei suoi effetti di riduzione della pressione arteriosa e della colesterolemia e dell'azione anti-ossidante, è benefico nell'ambito della prevenzione cardiovascolare con una compliance del 100% e un costo relativamente basso.

Tuttavia, non va dimenticato che 100 g di cioccolato apportano circa 450 kcal, per cui va inevitabilmente trovata una compensazione, tagliando altri cibi, meglio se ricchi in carboidrati semplici e lipidi.

The effectiveness and cost effectiveness of dark chocolate consumption as prevention therapy in people at high risk of cardiovascular disease: best case scenario analysis using a Markov model.

Zomer E, Owen A, Magliano DJ et al. *BMJ* 2012; 344:e3657

Il ruolo protettivo dei polifenoli su aterosclerosi e tumori

L'angiogenesi infiammatoria è un processo chiave nella patogenesi sia dell'aterosclerosi che dei tumori. Tale processo è regolato dall'enzima proinfiammatorio ciclossigenasi (COX-2) e dalle metalloproteasi (MMP). Studiando gli effetti dei polifenoli antiossidanti contenuti nell'olio extravergine d'oliva (oleuropeina e idrossitirosole) e nel vino rosso (resveratrolo e quercetina) sulla risposta angiogenica in vitro, il gruppo dell'Istituto di Fisiologia Clinica dell'Università di Lecce ha evidenziato come tali antiossidanti siano in grado di ridurre l'angiogenesi infiammatoria a livello delle cellule endoteliali proprio grazie all'inibizione delle MMP-9 e della COX-2.

A tal proposito, studi precedenti avevano già mostrato come un altro composto fenolico presente nell'olio d'oliva, l'oleocantale, avesse proprietà antinfiammatorie, simili a quelle dell'ibuprofene. Queste osservazioni confermano che la presenza di polifenoli nell'alimentazione ha un ruolo protettivo nei confronti dell'aterosclerosi (e quindi del rischio cardio-cerebrovascolare) e dei tumori, e che tale ruolo si basa anche sulla capacità di influire sui meccanismi dell'infiammazione. Non a caso, i Paesi Mediterranei, presentano, rispetto ai Paesi Anglosassoni, una minor mortalità non solo per le malattie cardiovascolari, ma anche per quelle tumorali.

Mediterranean diet polyphenols reduce inflammatory angiogenesis through MMP-9 and COX-2 inhibition in human vascular endothelial cells: a potentially protective mechanism in atherosclerotic vascular disease and cancer

Egeria S, Nadia C, Marika M et al. *Arch Biochem Biophys* 2012 May 14. [Epub ahead of print]

Ictus: l'incidenza si riduce di oltre il 20% limitando a 5 gr al giorno il sale consumato

Il ruolo dell'eccessivo consumo giornaliero di sale nella eziopatogenesi delle patologie cardiovascolari è ben noto e supportato da numerose evidenze. Molti studi epidemiologici (sostenuti anche da lavori sperimentali) mostrano altresì l'esistenza di un'associazione diretta tra consumo di sale o di alimenti salati e rischio di altre patologie, come per esempio il cancro dello stomaco.

Riducendo il consumo di sale a circa 5 grammi giornalieri, si potrebbe ridurre l'incidenza di ictus di oltre il 20%, pari a oltre 40.000 eventi in meno all'anno. Per ottenere un risultato del genere, basterebbe ridurre l'uso del sale in cucina e a tavola (il consiglio è di non portare la saliera a tavola) e consumando con moderazione quegli alimenti ricchi del cosiddetto sale nascosto, presente, ad esempio, anche in alimenti sani quali il pane (ostacolo facile da aggirare, dando la preferenza a quello toscumbro, il cosiddetto "pane sciapo"), il prosciutto, la bresaola, i legumi in scatola (non quelli freschi).

Tra l'altro, mangiando meno salato in modo graduale e progressivo, la sensibilità gustativa si affina sempre più e si apprezza il gusto dei cibi meno salati. ●

PNEUMOTrieste • La salute del respiro

8-10 aprile 2013

Coordinatore

Marco Confalonieri
Ospedale di Cattinara
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste
Strada di Fiume, 447
34149 Trieste
marco.confalonieri@aots.sanita.fvg.it

TRIESTE, 8-10 aprile 2013

Segreteria organizzativa
Centro Italiano Congressi
Corso Trieste, 42 - 00198 Roma (Italia)
Tel: +39 06 8412673
Fax: +39 06 8412687 - e mail:
congressi@gruppic.it



Simposio al 43° Congresso Nazionale di Cardiologia ANMCO

BENEFICI DEGLI OMEGA 3 NELLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE SECONDARIA

Il dibattito tra evidenze scientifiche e utilizzo nella pratica clinica

Benefici clinici degli acidi grassi polinsaturi omega 3 nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare

Maurizio Porcu (Cagliari)

La storia degli acidi grassi polinsaturi omega 3 (n-3 PUFA) in ambito cardiovascolare precede di gran lunga quella dei trial clinici, avendo avuto inizio nel 1968, quando un editoriale pubblicato sul *Danish Medical Society Journal* riportò per la prima volta una bassa prevalenza di malattie cardiovascolari nella popolazione eschimese *Inuits* della Groenlandia, nella fascia di età compresa tra 45 e 65 anni. In questi soggetti, infatti, la mortalità per cause cardiovascolari risultava inferiore di circa 8 volte rispetto a quella osservata in maschi americani di pari età. Questi dati suscitarono una notevole curiosità scientifica, tanto da indurre due medici danesi (Bang e Dyerberg) a intraprendere, tra il 1970 e il 1976, una serie di sei spedizioni di ricerca in Groenlandia, finalizzate a chiarire i meccanismi fisiopatologici di questo interessante fenomeno epidemiologico. La principale problematica affrontata dai ricercatori era quella di comprendere le ragioni per cui una popolazione che viveva in condizioni ambientali estreme e con un'alimentazione sostanzialmente basata su mammiferi marini potesse avere un'aspettativa di vita migliore di quelle occidentali con abitudini alimentari e condizioni climatiche apparentemente più favorevoli. A questo proposito, già nel 1971, Bang e Dyerberg pubblicarono sulla prestigiosa rivista *Lancet* un importante lavoro pionieristico che prendeva in considerazione la possibilità che la bassissima incidenza di infarto del miocardio osservata negli *Inuits* fosse riconducibile a un particolare *pattern* lipidico anti-aterogeno e ad una marcata riduzione dell'attività piastrinica, attribuendo tali effetti alla dieta di questa popolazione (prevalentemente basata su foche e balene), estremamente ricca di n-3 PUFA.

Le due principali famiglie metaboliche di acidi grassi insaturi sono quella dell'acido linoleico, detta n-6 o $\omega 6$, il cui componente più abbondante è l'acido arachidonico o AA (C20:4, n-6), e quella dell'acido linolenico o n-3, detta anche $\omega 3$, da cui derivano per conversione metabolica gli acidi eicosapentaenoico o EPA (C20:5) e docosaesaenoico o DHA (C22:6). Benché gli n-3 PUFA e gli n-6 PUFA abbiano tessuti bersaglio sostanzialmente analoghi, le azioni fisiologiche delle due famiglie sono sostanzialmente opposte, dal momento che gli n-

6 PUFA possiedono un'azione pro-infiammatoria, pro-aggregante e vasocostrittiva, mentre gli n-3 PUFA presentano un'attività anti-infiammatoria, anti-aggregante ed endotelio-protettiva.

Nell'uomo, la principale fonte alimentare di n-3 PUFA (in particolare di EPA e DHA) è rappresentata da pesci, molluschi e crostacei, mentre parte dell'acido linolenico assunto con la dieta ha origine vegetale. Le acciughe, le aringhe, il salmone e le sardine sono particolarmente ricchi di n-3 PUFA, mentre nelle carni degli animali terrestri (pollo e maiale) questi acidi grassi sono scarsamente o per nulla rappresentati. L'*intake* di queste molecole è dunque prevalentemente dietetico e dipende in via principale da quanto pesce viene consumato quotidianamente con la dieta. Gli effetti biologici degli n-3 PUFA sono molteplici. A livello della membrana cellulare, ad esempio, essi determinano una modificazione della permeabilità a diversi ioni (sodio e calcio), che a sua volta induce importanti conseguenze a livello contrattile ed elettrico nei miociti. Oltre agli effetti di membrana, gli n-3 PUFA possiedono un'azione diretta a livello del nucleo, dove interagiscono con fattori di trascrizione (NF-kB, ERK1/2 chinasi) modificando l'espressione genica. Tuttavia, l'azione biologica più importante degli n-3 PUFA è probabilmente quella anti-infiammatoria, che si estrinseca in via prevalente mediante lo spiazzamento dell'acido arachidonico nell'ambito della via biosintetica degli eicosanoidi, con conseguente riduzione nella biosintesi di numerose molecole dotate di spiccata azione prologistica (come prostaglandine, trombassani e leucotrieni). Quest'azione è mediata principalmente da un effetto inibitorio diretto esercitato da DHA ed EPA su alcuni enzimi chiave della cascata dell'acido arachidonico, come ciclo-ossigenasi 2 e lipo-ossigenasi 5 (Figura 1).

Un lavoro condotto da Calder et al. (*American Journal of Clinical Nutrition*, 2006) ha indagato la correlazione esistente tra consumo di olio di tonno e contenuto di n-3 PUFA nei granulociti neutrofili, cellule note per il loro ruolo cruciale nei processi infiammatori. I risultati dello studio hanno dimostrato come, all'aumentare del quantitativo di olio di tonno consumato giornalmente, corrispondesse un incremento diretto del contenuto di DHA ed EPA nei neutrofili, mentre le concentrazioni di acido arachidonico risultavano parallelamente diminuite (Figura 2). Nel loro insieme, questi dati suggeriscono come il quantitativo di n-3 PUFA assunto con la dieta abbia un effetto diretto sulla composizione lipidica delle cellule pro-infiammatorie. Ad oggi, sono sta-

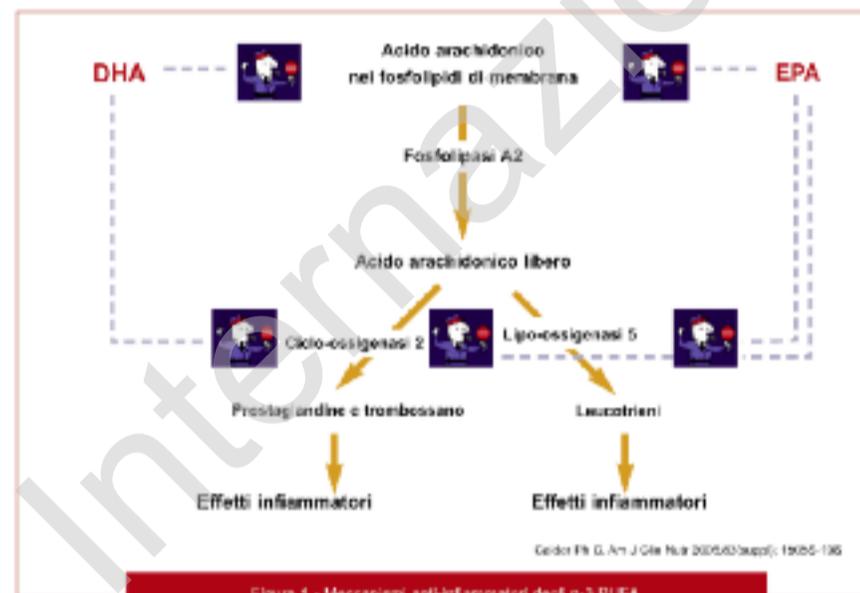


Figura 1 - Meccanismi anti-infiammatori degli n-3 PUFA.

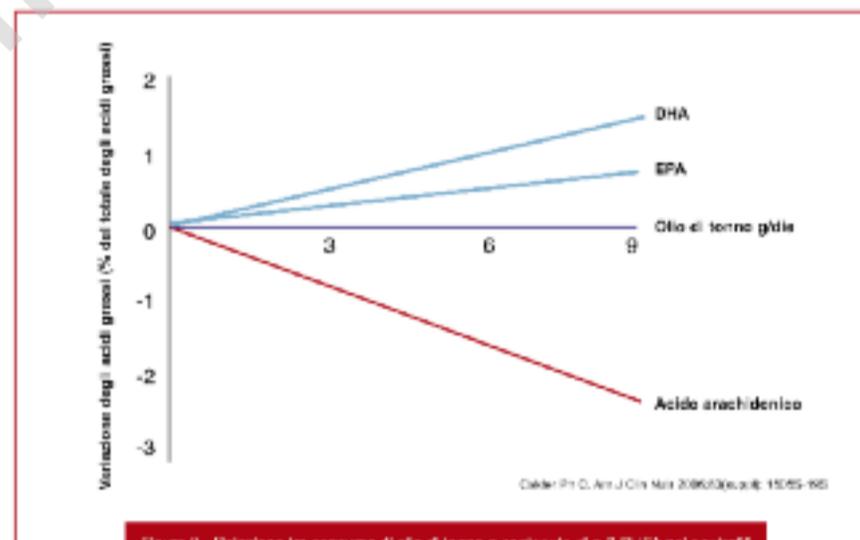


Figura 2 - Relazione tra consumo di olio di tonno e contenuto di n-3 PUFA nei neutrofili.

ti descritti numerosi effetti fisiologici degli n-3 PUFA che potrebbero modulare il rischio cardiovascolare. Tali azioni sono a loro volta direttamente riconducibili all'*intake* dietetico di queste molecole. I quantitativi normalmente introdotti con la dieta standard possono infatti influenzare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca, mentre a dosi superiori si assiste ad una riduzione della trigliceridemia e delle VLDL (*very low density lipoprotein*). A dosi piene, è possibile un'azione diretta degli n-3 PUFA sulla funzione piastrinica. In linea generale, dunque, gli n-3 PUFA possono esercitare un'azione ipolipemizzante e un'azione vasoprotettiva diretta riconducibile a una riduzione dei processi infiammatori, al miglioramento della funzione endoteliale e alla vasodilatazione. Tali azioni, combinate con gli effetti sulle piastrine (riduzione dell'aggregazione e miglioramento dell'emoreologia) osservabili ad alte dosi di n-3 PUFA, contribuiscono alla stabilizzazione della placca aterosclerotica e alla

riduzione del rischio cardiovascolare globale. Recentemente sono emerse importanti evidenze a livello sperimentale circa il ruolo cardio- e vaso-protettivo degli n-3 PUFA. A questo proposito, un lavoro di Kromhout et al. (*European Heart Journal*, 2012) ha dimostrato come il pretrattamento con EPA riduca in maniera altamente significativa il danno da ischemia-riperfusion indotto sperimentalmente in un modello animale. Un altro aspetto di particolare interesse è l'osservazione che gli n-3 PUFA possono esercitare un effetto anti-aritmogenico diretto, sia a livello ventricolare che atriale. A questo proposito, il classico lavoro condotto da Billman et al. (*PNAS*, 1994) ha dimostrato come il pretrattamento per via endovenosa con acidi n-3 PUFA abbia ridotto in maniera significativa l'incidenza di aritmie ventricolari maligne indotte dalla legatura dell'arteria circonflessa in un modello canino. È interessante peraltro osservare come in questo studio la suscettibilità aritmica si ren-

Simposio al 43° Congresso Nazionale di Cardiologia ANMCO

desse di nuovo evidente all'atto dell'interazione della somministrazione di n-3 PUFA. Questo effetto protettivo nei confronti delle aritmie ventricolari è stato confermato non solo per la somministrazione di olio di pesce in generale, ma anche separatamente per singoli n-3 PUFA, come l'EPA, il DHA e l'acido linolenico (molecola quest'ultima di origine prevalentemente vegetale). Tuttavia, più recentemente tali dati non sono stati confermati nello stesso modello animale reso ischemico, pretrattato con somministrazione orale di n-3 PUFA (Billman et al., *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012).

In ambito epidemiologico, un lavoro condotto da Albert et al. (*JAMA*, 1998) nella coorte del *Physician Health Study* statunitense ha analizzato la relazione tra consumo di pesce e rischio di morte improvvisa. I risultati hanno dimostrato come il consumo di 2-6 porzioni di pesce alla settimana fosse associato ad un sostanziale dimezzamento del rischio relativo di morte cardiaca improvvisa rispetto a quanto osservato in soggetti che non consumavano pesce nella propria dieta. Nell'ambito della stessa coorte, un lavoro di Lavie et al. (*JACC*, 2009) ha analizzato la riduzione del rischio di morte improvvisa in relazione ai livelli ematici basali di n-3 PUFA, suddivisi in quartili. Posto uguale a 1 il rischio relativo dei soggetti nel primo quartile (concentrazioni più basse di n-3 PUFA), il rischio relativo di morte improvvisa nei soggetti nell'ultimo quartile (concentrazioni più elevate di n-3 PUFA) è risultato inferiore a 0,2, suggerendo un importante effetto protettivo. Anche i dati ottenuti dai pazienti con scompenso cardiaco e defibrillatore impiantabile arruolati nel GISSI-HF sembrano orientare verso un effetto protettivo sulle aritmie ventricolari maligne degli n-3 PUFA (Finzi et al., *Am Heart J*, 2011). Per quel che concerne le aritmie atriali, un lavoro condotto da Mozzafarian et al. (*Circulation*, 2004) ha indagato la sopravvivenza libera da fibrillazione atriale in relazione al consumo di pesce in una popolazione di 4.815 adulti. Suddividendo il campione in quartili in relazione al consumo settimanale e mensile di pesce, il lavoro ha dimostrato come, ad un follow-up di 12 anni, i soggetti con un consumo di pesce pari ad almeno 5 volte a settimana presentassero una probabilità di sviluppare fibrillazione atriale significativamente inferiore rispetto a coloro che consumavano pesce una sola volta al mese. A rischio intermedio sono risultati i partecipanti con consumi compresi tra 3-4 porzioni a settimana e 1-3 volte al mese (Figura 3). In maniera analoga a quanto osservato per le aritmie ventricolari, un lavoro di Virtanen et al. (*Circulation*, 2009) ha dimostrato come la sopravvivenza libera da fibrillazione atriale in una popolazione di 1.941 maschi fosse significativamente ridotta nel quartile superiore (concentrazioni maggiori) di DHA sierico, laddove i soggetti più suscettibili a sviluppare questa aritmia ad un follow-up a lungo termine erano situati nel quartile inferiore (concentrazioni più basse) (Figura 4).

I possibili benefici degli n-3 PUFA nello scompenso cardiaco hanno costituito l'i-

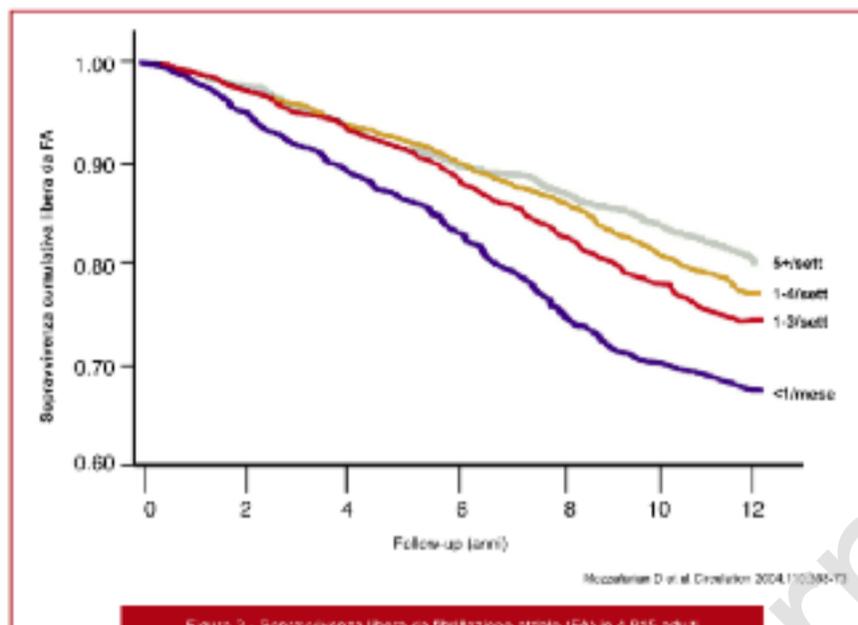


Figura 3 - Sopravvivenza libera da fibrillazione atriale (FA) in 4.815 adulti in relazione al consumo di pesce.

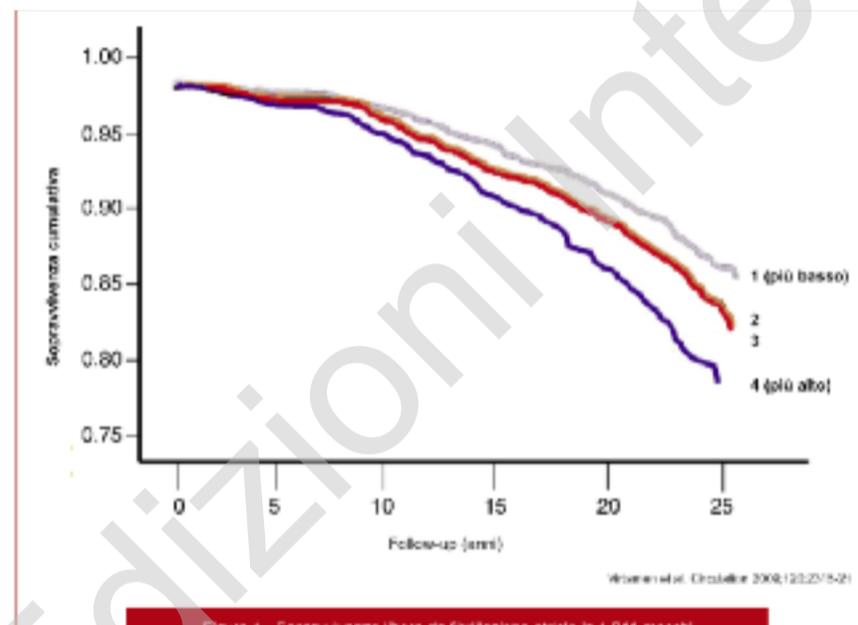


Figura 4 - Sopravvivenza libera da fibrillazione atriale in 1.941 maschi in relazione ai quartili di DHA sierico.

- EFFETTI ANTI-ARITMICI
- MIGLIORAMENTO NELLA FUNZIONE AUTONOMICA
- RIDOTTA ATTIVITÀ PIATRINICA
- VASODILATAZIONE
- RIDUZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA
- ATTIVITÀ ANTI-INFIAMMATORIA
- MIGLIORAMENTO NELLA FUNZIONE ENDOTELIALE
- STABILIZZAZIONE DELLA PLACCA
- RIDUZIONE DELL'ATEROSCLEROSI
- RIDUZIONE DEGLI ACIDI GRASSI LIBERI E DEI TRIGLICERIDI
- UP-REGULATION DELLA SINTESI DI ADIPONECTINA
- DIMINUIZIONE DELLA SINTESI DI COLLAGENO

Figura 5 - Potenziali effetti degli N-3 PUFA: dal laboratorio al letto

potesi di base dello studio GISSI-HF, che ha arruolato soggetti con scompenso cardiaco di qualunque eziologia (pertanto non limitato a cause ischemiche). In questa popolazione, gli effetti favorevoli degli n-3 PUFA potrebbero essere legati all'azione sui fenomeni di rimodellamento-fibrosi (probabilmente riconducibili all'azione degli n-3 PUFA sul recettore PPAR-alpha), nonché ad un effetto di vasodilatazione diretta (dovuto alla riduzione dei livelli di endotelina ed

all'aumento dell'espressione di ossido nitrico a livello vascolare), così come ad un effetto favorevole sul tono autonomico. Una problematica particolarmente rilevante da un punto di vista clinico è rappresentata dalla definizione della durata di somministrazione e dal dosaggio di n-3 PUFA necessari per ottenere effetti cardiovascolari clinicamente rilevanti. Infatti, se alcuni degli effetti di modulazione cardiovascolare esercitati da queste molecole (come la ri-

duzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca) si manifestano già con il normale intake alimentare, l'estrinsecazione degli effetti ipolipemizzante e antitrombotico richiede una supplementazione attiva di queste molecole per un periodo di tempo prolungato (mesi o anni). Una potenziale problematicità legata alla somministrazione di n-3 PUFA ad alte dosi riguarda la comparsa di effetti avversi. Le evidenze disponibili in letteratura indicano come l'incidenza degli effetti collaterali più comuni (disturbi gastroenterici, aumento della glicemia, sapore di pesce, aumento del colesterolo LDL) sia molto bassa per supplementazioni inferiori ai 3 g. Come peraltro dimostrato dallo studio di Kris-Etherton et al. (*Circulation*, 2002), il rischio di comparsa dell'effetto avverso più rilevante (sanguinamento clinico) rimane peraltro molto basso anche in caso di supplementazione superiore ai 3 g. In conclusione, le evidenze presenti in letteratura suggeriscono come gli n-3 PUFA possano esercitare un gran numero di effetti potenzialmente favorevoli per la riduzione del rischio cardiovascolare (Figura 5). Tali presupposti hanno stimolato, negli ultimi anni, la conduzione di numerosi trial clinici indirizzati a dimostrare le evidenze iniziali di natura sperimentale e osservazionale.

I dati di evidenza originati dalla ricerca clinica

Aldo P. Maggioni (Firenze)

Il razionale per l'utilizzo degli n-3 PUFA per la prevenzione secondaria in ambito cardiologico è sostenuto da due tipi di evidenze. Da un lato, numerosi studi sperimentali *in vitro* e *in vivo* hanno documentato un'azione favorevole di queste molecole sui processi infiammatori (riduzione dell'attivazione endoteliale e del rilascio di citochine ad azione pro-flogistica), l'aggregazione piastrinica, la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la funzione ventricolare, il tono autonomo e l'aritmogenesi. D'altra parte, numerose evidenze epidemiologiche hanno confermato nell'uomo che un aumento del consumo di pesce con la dieta corrisponde a una riduzione della mortalità per cause cardiovascolari. In termini generali, la prevenzione cardiovascolare secondaria con n-3 PUFA può essere attuata in numerose categorie di pazienti e in diverse condizioni cliniche distinte (in seguito ad infarto del miocardio, in pazienti con scompenso cardiaco impiantabile e in soggetti ad alto rischio di patologie cardiovascolari). Per quel che concerne gli effetti degli n-3 PUFA nel post-infarto, il classico studio DART (*Diet And Reinfarction Trial*) condotto da Burt et al. (*Lancet*, 1989) ha indagato gli effetti in termini di prevenzione secondaria di una dieta a elevato contenuto di pesce (e quindi ricca di n-3 PUFA) sulla mortalità in un campione di 2.023 pazienti di età inferiore ai 70 anni dopo infarto miocardi-

Simposio al 43° Congresso Nazionale di Cardiologia ANMCO

co acuto. I risultati hanno dimostrato una riduzione del 32% della mortalità da cause cardiovascolari e del 29% per quel che concerne la mortalità globale nei pazienti che assumevano pesce per almeno due volte a settimana, rispetto ai soggetti che seguivano una dieta tradizionale (Figura 1). Negli anni '90, lo studio *Lyon Diet Heart*, condotto in Francia da De Lorgeril et al. (*Circulation*, 1999), è stato uno dei primi lavori a ipotizzare e dimostrare l'efficacia di una dieta mediterranea ad alto contenuto di n-3 PUFA nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari, sia in termini di infarto non fatale che di un endpoint combinato (infarto non fatale, angina instabile, *stroke*, ischemia cerebrale transitoria ed embolia) in soggetti con pregresso infarto del miocardio. Va in ogni caso ricordato come la numerosità campionaria in questo studio fosse relativamente esigua per trarre conclusioni realmente *evidence-based*; l'importanza di questo lavoro è stata tuttavia tale da stimolare altri studi in questo ambito, dotati di una potenza statistica adeguata e di un periodo di *follow-up* sufficientemente lungo. Tra di essi, certamente uno dei lavori più rilevanti per rigore metodologico e numero di pazienti esaminati è rappresentato dallo studio GISSI-Prevenzione, che ha coinvolto 11.323 pazienti con IMA recente seguiti per 42 mesi presso 172 Centri cardiologici italiani. Entro tre mesi dall'evento indice, i pazienti sono stati randomizzati in quattro gruppi a ricevere un trattamento di 850 mg/die di n-3 PUFA ($n = 2.835$), oppure 300 mg/die di vitamina E ($n = 2.830$), oppure 850 mg/die di n-3 PUFA e 300 mg/die di vitamina E congiuntamente ($n = 2.830$), o nessuna terapia aggiuntiva ($n = 2.828$). I risultati hanno dimostrato che il trattamento con n-3 PUFA, ma non con vitamina E, ha ridotto in maniera significativa il rischio di morte, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale (-15%, $p < 0.02$) nonché di morte per cause cardiovascolari, IMA non fatale o ictus non fatale (-20%, $p < 0.008$). Un dato di particolare rilevanza – ottenuto effettuando un'analisi dei singoli endpoint – era che l'effetto positivo osservato era attribuibile in maniera pressoché esclusiva alla riduzione del rischio di morte per tutte le cause (-21%, $p < 0.02$), morte cardiovascolare (-30%, $p < 0.02$) e morte cardiaca improvvisa (-44%, $p < 0.01$), mentre la riduzione degli eventi non fatali (-4%) è risultata non significativa da un punto di vista statistico (Figura 2). Inoltre, la riduzione del rischio nei pazienti trattati sia con n-3 PUFA, sia con vitamina E è risultata simile a quella osservata nei pazienti che hanno ricevuto solo n-3 PUFA (morte, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale, -14%; mortalità da tutte le cause, -20%). I benefici degli n-3 PUFA in prevenzione cardiovascolare secondaria nel post-infarto sono stati oggetto di un'ampia meta-analisi pubblicata da Mozaffarian et al. (*JAMA*, 2006), che ha confermato in questa popolazione una riduzione della mortalità totale pari al 17%. Tuttavia, più recentemente, due studi hanno posto in discussione i risultati di questa meta-analisi e dello studio

OMEGA (Rauch et al., *Circulation*, 2010) ha indagato l'efficacia degli esteri etilici degli n-3 PUFA (1 g/die per 1 anno) sul tasso di morte cardiaca improvvisa nei sopravvissuti a infarto miocardico acuto e trattati secondo le attuali linee guida. I pazienti ($n=3.851$) sono stati randomizzati tra il 2003 e il 2007 in 104 Centri in Germania in un periodo compreso fra 3 a 14 giorni dopo l'infarto miocardico acuto. Durante un *follow-up* di 365 giorni, i tassi di morte cardiaca improvvisa, mortalità totale, gravi eventi avversi cerebrovascolari e cardiovascolari e rivascolarizzazione nei sopravvissuti sono risultati simili nel gruppo trattato con n-3 PUFA e nel gruppo di controllo. Va in ogni caso considerato che questo *trial* presenta alcuni limiti metodologici rilevanti, come la ridotta numerosità campionaria e il breve periodo di *follow-up* (che condizionano un basso numero di eventi, probabilmente insufficienti a raggiungere la significatività statistica). In un recente studio multicentrico controllato (*Alpha Omega Trial*), Kromhout et al. (*NEJM*, 2010) hanno valutato gli effetti dell'assunzione di acido eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA) contenuti nel pesce e dell'acido alfa linolenico (ALA), di origine vegetale, sulla frequenza degli eventi cardiovascolari in 4.837 pazienti con pregresso infarto miocardico, di età compresa tra 60 e 80 anni, prevalentemente di sesso maschile (78%), sottoposti a trattamento farmacologico anti-iper-

tensivo, antitrombotico e ipolipemizzante secondo le linee guida. I pazienti sono stati randomizzati a gruppi diversi per tipologia di margarina consumata per 40 giorni: standard, con EPA + DHA (400 mg/die, EPA/DHA=1.5/1) con ALA (2 g/die) o con EPA+DHA+ALA. Dall'analisi statistica non sono emerse differenze significative tra i gruppi di pazienti, né in termini di frequenza degli eventi cardiovascolari maggiori (mortalità per cause cardiovascolari, eventi cardiovascolari non fatali, interventi di rivascolarizzazione), né per quanto riguarda gli effetti indesiderati. Una tendenza alla protezione dagli eventi cardiovascolari marginalmente significativa è stata riscontrata nella popolazione femminile sottoposta a trattamento con ALA (*hazard ratio* = 0.73, $p = 0.07$). Benché gli Autori abbiano concluso che la supplementazione della dieta con dosi moderate di n-3 PUFA non modifica il rischio cardiovascolare in soggetti con pregresso infarto del miocardio sottoposti ad adeguata terapia farmacologica, occorre osservare il limite metodologico legato al potenziale effetto di confondimento che l'aderenza al consumo dei diversi tipi di margarina può aver determinato. Alla luce di queste evidenze, lo studio che finora ha fornito le maggiori indicazioni in termini di medicina basata sull'evidenza per quel che concerne l'utilizzo degli n-3 PUFA per la prevenzione secondaria nel post-infarto rimane il *trial* GISSI-Prevenzione. I lavori suc-

cessivi, pur fornendo valide indicazioni anche alla luce delle applicazioni delle moderne linee guida per l'ottimizzazione della terapia, hanno presentato nel loro insieme alcuni limiti metodologici che non consentono di confutare in maniera definitiva i dati ottenuti nello studio GISSI-Prevenzione, indicativi di un beneficio moderato ma clinicamente significativo degli n-3 PUFA nel post-infarto.

L'utilizzo degli n-3 PUFA nei pazienti con scompenso cardiaco trova un suo razionale fisiopatologico soprattutto in relazione alla potenziale attività anti-aritmogena di queste molecole. A questo proposito, già una sottoanalisi dello studio GISSI-Prevenzione (in cui i pazienti erano stati stratificati in relazione alla presenza/assenza di disfunzione ventricolare sinistra) aveva dimostrato un significativo effetto protettivo degli n-3 PUFA in termini di riduzione del rischio di morte cardiaca improvvisa anche in presenza di disfunzione del ventricolo sinistro. Questi risultati incoraggianti hanno portato a disegnare lo studio GISSI-HF (*Heart Failure*), finalizzato a valutare l'efficacia protettiva degli n-3 PUFA in pazienti con scompenso cardiaco sintomatico. I partecipanti, affetti da scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV (indipendentemente dal valore della frazione di eiezione), sono stati randomizzati al trattamento con n-3 PUFA alla dose di 1 g/die ($n = 3494$) o al placebo ($n = 3481$). Il *follow-up* è durato mediamente 3.9 anni, e l'endpoint primario era rappresentato dalla mortalità totale e dalle ospedalizzazioni per cause cardiovascolari. Come endpoint secondari sono stati considerati la mortalità cardiovascolare, la morte cardiaca improvvisa e i ricoveri per cause cardiovascolari.

I decessi (mortalità totale) si sono verificati nel 27.3% dei pazienti appartenenti al gruppo n-3 PUFA e nel 29.1% dei soggetti nel gruppo placebo [*hazard ratio* = 0.91; intervallo di confidenza (IC) al 95% = 0.833-0.998, Figura 3]. I decessi e i ricoveri per cause cardiovascolari nei due gruppi sono stati rispettivamente pari al 56.7% e al 59% (*hazard ratio* = 0.92; IC 95% = 0.849-0.999). Gli n-3 PUFA hanno determinato una riduzione statisticamente significativa dei decessi da cause cardiovascolari (20.4% vs 22.0%), nonché dei ricoveri per cause cardiovascolari (46.8% vs 48.5%) ma non della morte cardiaca improvvisa (8.8% vs 9.3%). Nel loro insieme, i dati dello studio GISSI-HF hanno evidenziato come fosse necessario trattare 56 pazienti per evitare un decesso e 44 pazienti per evitare un decesso o un ricovero per cause cardiovascolari. Questo lavoro ha pertanto concluso che la somministrazione a lungo termine di 1 g/die di n-3 PUFA è efficace nel ridurre sia la mortalità totale che le ospedalizzazioni per cause cardiovascolari in pazienti con scompenso cardiaco. Il beneficio è risultato moderato (riduzione del rischio relativo pari al 9%) ma va sottolineato che tale risultato è stato ottenuto in pazienti trattati secondo le più recenti raccomandazioni delle linee guida, e che i risultati sono stati supportati dall'analisi *per-protocol*. Inoltre, il profilo di effetti avversi degli n-3 PUFA è risultato del tutto sovrapponibile a quello del placebo. La ridu-

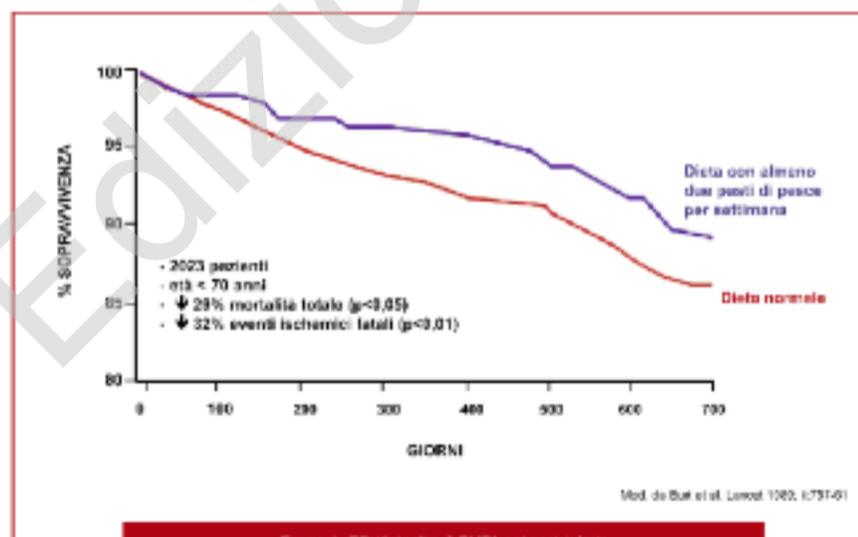


Figura 1 - Effetti degli n-3 PUFA nel post-infarto (Studio DART - Diet And Reinforcement Trial).

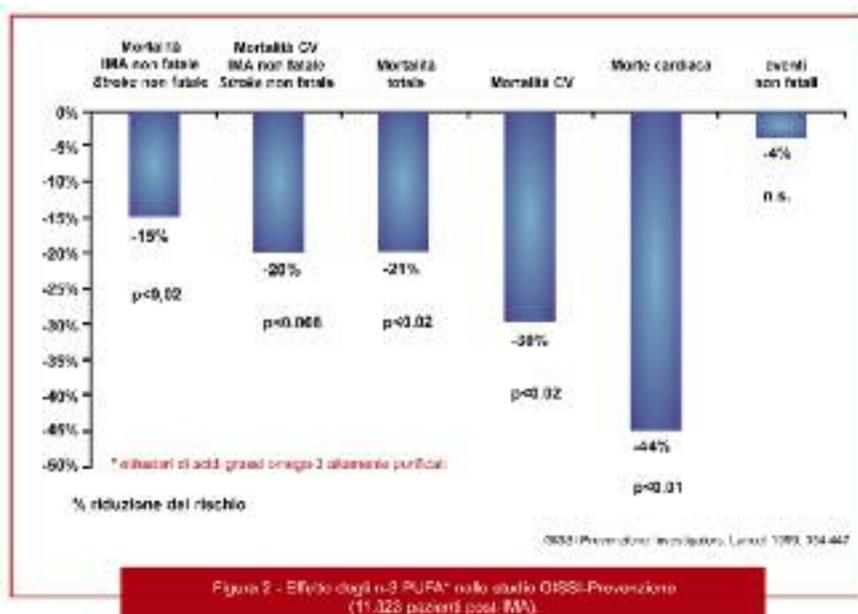


Figura 2 - Effetto degli n-3 PUFA* nello studio GISSI-Prevenzione (11.323 pazienti post-IMA).

Simposio al 43° Congresso Nazionale di Cardiologia ANMCO

zione della mortalità totale osservata nello studio GISSI-HF era solo in parte ascrivibile alla diminuzione del rischio di morte cardiaca improvvisa. A questo proposito, una possibile spiegazione alternativa per questo effetto terapeutico favorevole è fornita da uno studio condotto da Ghio et al. (*European Journal of Heart Failure*, 2010), che ha dimostrato come l'utilizzo degli n-3 PUFA nello studio GISSI-HF risultasse associato a un lieve ma significativo incremento della frazione di eiezione del ventricolo sinistro rispetto ai soggetti trattati con placebo (incremento compreso tra 1.8% e 2.9%). Questi risultati sulla funzione ventricolare sinistra sono stati peraltro confermati in maniera indipendente in un lavoro di Zhao et al. (*Journal of International Medical Research*, 2009). In conclusione, la riduzione della mortalità totale osservata nei pazienti con scompenso trattati con n-3 PUFA potrebbe essere da un lato ricondotta alla riduzione del rischio di morte cardiaca improvvisa e dall'altro a un miglioramento della contrattilità ventricolare.

Per quel che concerne le evidenze circa l'attività anti-aritmogena degli n-3 PUFA, il modello clinico ideale è rappresentato dallo studio dei pazienti con defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD, *Implantable Cardioverter Defibrillator*), considerando in particolar modo il numero e il tipo delle scariche efficaci come *endpoint*. Tuttavia, i dati attualmente disponibili non consentono di trarre conclusioni univoche circa l'efficacia di queste molecole nei pazienti con ICD. A questo proposito, una meta-analisi recentemente condotta da Silletta et al. sui tre studi condotti in questo ambito (PORTLAND, SOFA, FAAT) ha dimostrato che esiste una tendenza alla riduzione in termini di mortalità totale in pazienti con ICD trattati con olio di pesce (*versus* placebo), che tuttavia non ha raggiunto la soglia di significatività statistica (*odds ratio* = 0.69, IC 95% = 0.41-1.18, *p* = 0.179, Figura 4). Un trend simile, che non ha raggiunto la significatività statistica (*odds ratio* = 0.84, IC 95% = 0.65-1.07, *p* = 0.161), è stato riscontrato anche per quel che concerne l'*endpoint* più propriamente aritmico (tachicardia e fibrillazione ventricolare). In ogni caso, questi risultati vanno interpretati con cautela alla luce della bassa numerosità campionaria dei tre studi oggetto della meta-analisi. È auspicabile dunque che, in futuro, il potenziale anti-aritmogeno degli n-3 PUFA venga indagato mediante studi più ampi e rigorosi dal punto di vista metodologico.

Recenti evidenze hanno infine suggerito il possibile ruolo degli n-3 PUFA in pazienti ad alto rischio di sviluppo di malattie cardiovascolari. In questo senso, particolare rilevanza assumono i risultati dello studio JELIS (*Japan EPA Lipid Intervention Study*) che ha arruolato, dal 1996 al 1999, un totale di 18.645 pazienti giapponesi con ipercolesterolemia (Yokoyama et al., *Lancet*, 2007). Nel loro insieme, i risultati hanno dimostrato come la supplementazione con EPA abbia determinato (rispetto al gruppo di controllo) una riduzione del rischio di angina pari al 24% e degli eventi ischemici cardiaci non fatali pari al 19%. Quando la popolazione

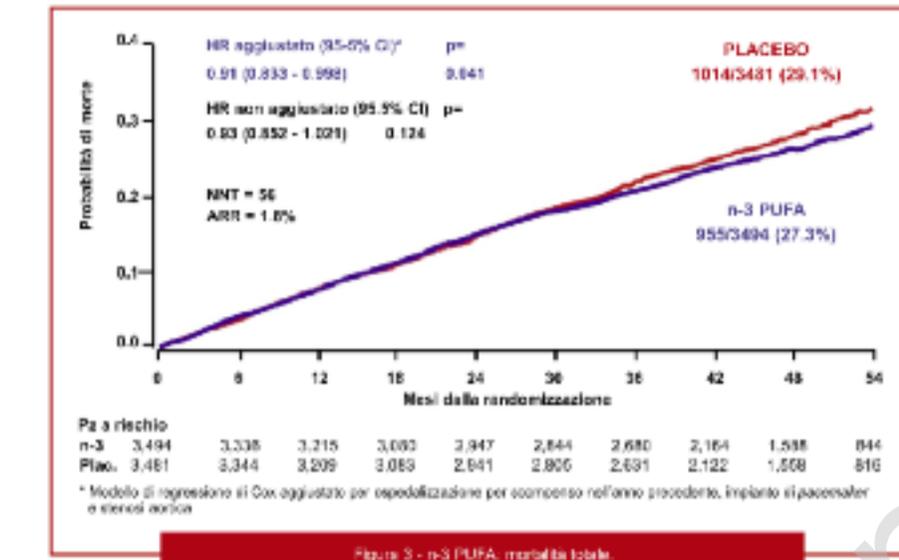


Figura 3 - n-3 PUFA, mortalità totale.

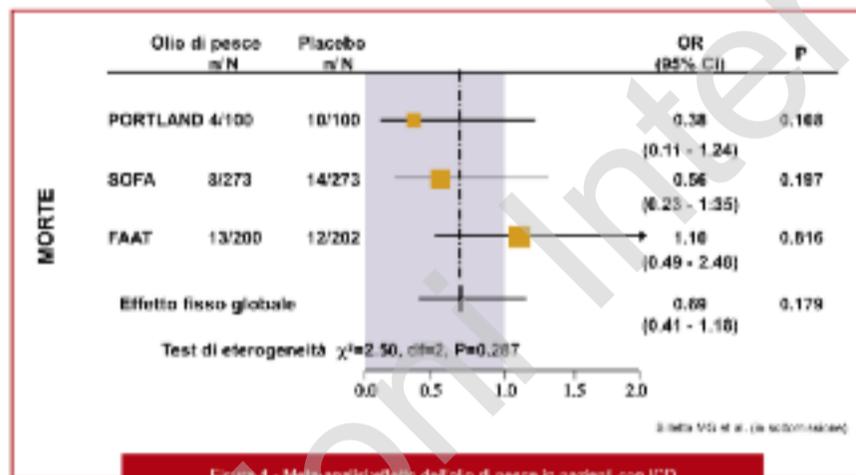
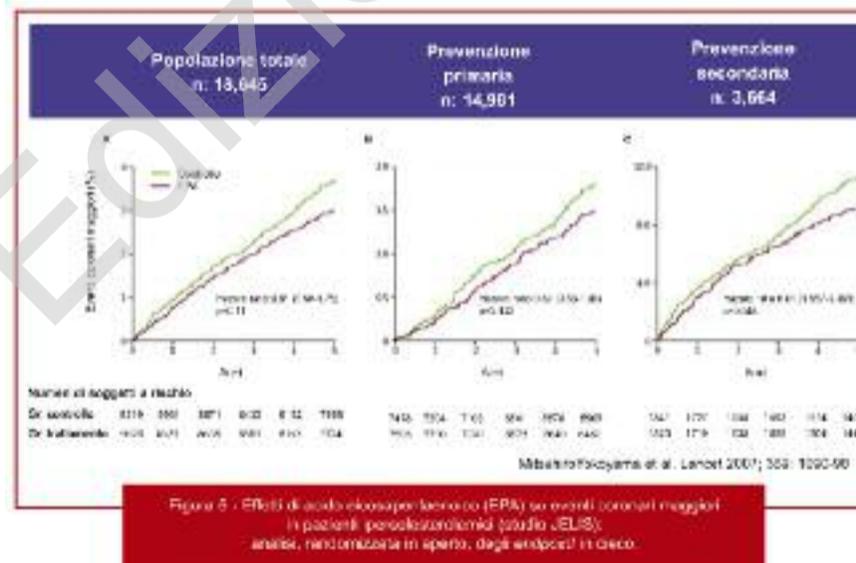


Figura 4 - Meta-analisi effetto dell'olio di pesce in pazienti con ICD.



dello studio è stata suddivisa in due sottogruppi a seconda del tipo di prevenzione (primaria *versus* secondaria), i risultati dello studio JELIS hanno sottolineato come il beneficio della supplementazione con EPA fosse significativamente più apprezzabile in termini di prevenzione secondaria (Figura 5). Sono attualmente in corso tre importanti studi di circa la potenziale efficacia degli n-3 PUFA in ambito cardiovascolare (due dei quali attualmente chiusi), i cui risultati saranno disponibili nel prossimo futuro. Lo studio ORIGIN (*Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*) ha indagato 12.537 partecipanti con alterata glicemia a digiuno o ridotta tolleranza al glucosio o diabete di tipo 2 in fase iniziale che presentavano fattori di rischio cardiovascolare. Lo studio, ca-

ratterizzato da un disegno fattoriale a due livelli (2 x 2), ha prevalentemente indagato la somministrazione di insulina glargine (*n* = 6.264), la cui dose veniva progressivamente aggiustata al fine di ottimizzare la glicemia a digiuno o la terapia standard. Il secondo braccio dello studio ha confrontato la somministrazione di n-3 PUFA (900 mg EPA e DHA) verso placebo in termini di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari e di frequenza degli episodi aritmici. I risultati dello studio sono stati recentemente presentati al 72° Congresso dell'*American Diabetes Association* (Philadelphia, USA). Lo studio "Rischio & Prevenzione" è uno studio multicentrico italiano della durata di 5 anni finalizzato all'ottimizzazione della prevenzione cardiovascolare in soggetti ad alto rischio se-

guiti sul territorio negli ambulatori dei medici di medicina generale. Lo studio, che ha coinvolto 12.513 pazienti ad alto rischio ma con anamnesi negativa per un pregresso infarto del miocardio, è attualmente chiuso. La pubblicazione dei risultati, attesa prossimamente, potrebbe fornire utili indicazioni circa il ruolo degli n-3 PUFA in termini di prevenzione cardiovascolare primaria. Infine, lo studio ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*) è un trial controllato in doppio cieco *versus* placebo con un disegno fattoriale 2 x 2 condotto in 15.480 pazienti diabetici di tipo 1 e 2 di età inferiore a 40 anni e con anamnesi negativa per pregresse malattie cardiovascolari, che prevede nel proprio protocollo anche la somministrazione di n-3 PUFA. Poiché lo studio è attualmente aperto, si prevede che i risultati possano essere disponibili nei prossimi 2-3 anni.

Le evidenze attualmente disponibili nella letteratura circa l'efficacia degli n-3 PUFA in prevenzione cardiovascolare hanno nel loro insieme portato alla formulazione di apposite raccomandazioni nell'ambito di numerose linee guida internazionali. A questo proposito, le linee guida europee sulla prevenzione cardiovascolare nella pratica clinica rilasciate nel maggio 2012 hanno recepito le evidenze derivanti da tre importanti studi, i quali hanno dimostrato:

- 1) che l'assunzione di pesce almeno una volta alla settimana determina una riduzione del rischio di malattie cardiovascolari pari al 15% (rischio relativo = 0.85, IC 95% = 0.76-0.96; *Circulation*, 2004)
- 2) che l'assunzione di pesce per 2-4 volte a settimana si associa a una diminuzione del rischio di *stroke* pari al 18% (rischio relativo = 0.82, IC 95% = 0.72-0.94) rispetto a coloro che mangiano pesce meno di una volta al mese (*Stroke*, 2004)
- 3) che l'assunzione di pesce per 1-2 volte alla settimana riduce la mortalità cardiovascolare del 36% e la mortalità totale del 17% (*JAMA*, 2006).

La raccomandazione, dunque, è quella di mangiare pesce almeno due volte alla settimana. D'altra parte, le recenti linee guida per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico rilasciate nel maggio 2012 dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) suggeriscono come l'assunzione di n-3 PUFA possa essere considerata in grado di ridurre il rischio di morte e di ospedalizzazione per cause cardiovascolari in pazienti in trattamento con ACE inibitori, beta-bloccanti o sartanici (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza B).

In conclusione, la revisione della letteratura scientifica dimostra chiaramente il significato clinico della supplementazione con n-3 PUFA in numerose categorie di pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Tali evidenze sono particolarmente chiare nei lavori di maggiore qualità metodologica, come gli studi GISSI-Prevenzione (per i pazienti con pregresso infarto miocardico) e GISSI-HF (nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio). ●