

La terapia delle aritmie dopo infarto miocardico: il ruolo degli omega-3. Argomenti a favore

Carlo Schweiger

Divisione di Cardiologia Riabilitativa, Azienda Ospedaliera G. Salvini, Rho-Passirana (MI)

(Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 8): 47S-54S)

© 2003 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Carlo Schweiger

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

Introduzione

Gli acidi grassi polinsaturi della serie n-3 (n-3 PUFA) più che nel trattamento delle aritmie in senso stretto, hanno recentemente trovato indicazione nella prevenzione della morte improvvisa, tanto che la Task Force on Sudden Cardiac Death della Società Europea di Cardiologia¹ considera la prescrizione degli n-3 PUFA in prevenzione secondaria, dopo un infarto miocardico, come una raccomandazione di classe IIa con un livello di evidenza di tipo B.

La disponibilità di supplementi dietetici, privi di effetti collaterali ed efficaci nella prevenzione della morte improvvisa, risulta di estrema rilevanza per due ordini di motivi:

- i risultati negativi ottenuti dagli antiaritmici della classe IC e dal d-sotalolo, documentati dagli studi CAST e SWORD^{2,3} associati ai risultati solo parzialmente positivi ottenuti dall'amiodarone negli studi EMIAT e CAMIAT^{4,5} da cui è stata evidenziata una riduzione della mortalità improvvisa, ma non della mortalità totale;
- la rilevanza epidemiologica della morte improvvisa, tanto nella popolazione generale, quanto nei soggetti con documentata cardiopatia.

L'incidenza della morte improvvisa extraospedaliera varia con l'età, il sesso e la presenza o meno di cardiopatia nota. Negli uomini tra 60 e 69 anni di età, con precedente storia di cardiopatia la sua incidenza può raggiungere l'8/1000 soggetti/anno⁶⁻¹³. Nello studio di popolazione di Maastricht⁷ in soggetti tra 20 e 75 anni, l'incidenza annuale è risultata pari a 1/1000. Complessivamente il 21% delle morti risultò improvviso ed inatteso negli uomini e il 14.5% nelle donne.

Analoga incidenza di 1/1000 soggetti/anno è stata rilevata nella popolazione degli Stati Uniti⁸.

Nei soggetti con esiti di infarto in era pre-trombolitica la mortalità si attestava attorno al 15% nei 2.5 anni successivi all'evento indice, e circa i tre quarti delle morti erano imputabili a un meccanismo aritmico⁹.

Dati da studi condotti in era post-trombolitica indicano una significativa riduzione: 5% di mortalità cardiaca e 2% di mortalità aritmica nei 2.5 anni successivi^{10,11}.

Considerando questi numeri è opportuna una breve riflessione: nella popolazione generale, stante un'incidenza di 1/1000 soggetti/anno, non è pensabile un approccio di tipo farmacologico, perché ciò implicherebbe il trattamento "inutile" di 999 soggetti per 1 anno per salvare una vita. Per una strategia di popolazione si impone un'approccio non farmacologico, teso a modificare gli stili di vita. Considerando che i fattori di rischio per la morte improvvisa sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli della coronaropatia, l'obiettivo è quello di indurre stili di vita di prevenzione primaria della cardiopatia ischemica. Tuttavia per quanto riguarda la dieta, come si vedrà più avanti, dati epidemiologici e clinici suggeriscono un ruolo importante dell'assunzione regolare di pesce per la riduzione della morte improvvisa, tanto che alla classica "cholesterol heart hypothesis" si può oggi affiancare una "n-3 PUFA heart hypothesis"¹².

Naturalmente l'approccio preventivo si modifica in rapporto al rischio di morte improvvisa: un primo step è l'identificazione dei soggetti asintomatici ad elevato rischio coronarico, nei quali oltre ai consigli generali non farmacologici sono giustificati in-

terventi farmacologici (ACE-inibitori, statine) ma forse anche supplementi di n-3 PUFA. Il gradino successivo è rappresentato da pazienti con esiti di infarto in cui ai trattamenti già raccomandati (acido acetilsalicilico, betabloccanti, ACE-inibitori e statine) si dovrebbero associare supplementi di n-3 PUFA. Infine vi è il gruppo di soggetti a rischio estremamente elevato di morte improvvisa rappresentato dagli infartuati con importante disfunzione ventricolare sinistra, nei quali l'applicazione di un defibrillatore impiantabile è la soluzione oggi preferibile sulla base dei risultati del MADIT II¹³, anche se l'aggiornamento delle linee guida europee¹⁴ considera ancora tale indicazione in classe IIa, in attesa che ulteriori sottoanalisi consentano di identificare i soggetti a rischio più elevato.

Esiste quindi un *continuum* di rischio di morte improvvisa e per ogni livello di rischio deve essere scelta la strategia appropriata di prevenzione.

Acidi grassi polinsaturi n-3: cosa sono

Gli acidi grassi polinsaturi sono acidi grassi "essenziali" nel senso che devono essere assunti con la dieta e d'altra parte sono assolutamente necessari per la crescita e per la funzione ottimale di cervello, cuore e altri sistemi. Essi appartengono a due classi: n-6 PUFA e n-3 PUFA.

Il capostipite degli acidi grassi della classe n-6 è l'acido linoleico 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.

Nelle piante, nelle alghe e nel fitoplancton l'acido linoleico può essere desaturato in posizione n-3 dando origine all'acido alfa-linolenico (C18:3n-3) capostipite della serie n-3 e contenuto prevalentemente nei vegetali. Dall'acido alfa-linolenico derivano l'acido eicosapentaenoico (EPA) (C20:5n-3) e l'acido docosaesaenoico (DHA) (C22:6n-3), essi vengono assunti cibandosi di pesce. Quindi gli n-3 PUFA comprendono non solo EPA e DHA, ma anche l'acido alfa-linolenico di derivazione vegetale.

Salvo specifiche indicazioni, di seguito, parlando di n-3 PUFA, si farà riferimento esclusivamente ad EPA e DHA di derivazione dal pesce.

Dati epidemiologici e studi osservazionali

La storia degli n-3 PUFA come fattore protettivo nei confronti della coronaropatia nasce oltre 25 anni fa con l'osservazione della bassa incidenza di infarti negli Eschimesi. Bang et al.¹⁵ ipotizzarono che questo fatto sia legato alla particolare alimentazione ricca di carne di balena, salmone e foche.

Successivamente una correlazione inversa tra consumo di pesce e incidenza di coronaropatia è stata documentata da numerose osservazioni epidemiologiche: lo studio olandese di Zutphen, il follow-up a 30 anni del Chicago Western Electric Study e la rianalisi della coorte del MRFIT¹⁶⁻¹⁸.

Tuttavia sino allo scorso anno non erano disponibili dati specifici per il sesso femminile, la lacuna è stata colmata da un'analisi condotta sulla coorte del Nurses' Health Study¹⁹, che ha confermato una forte relazione inversa tra consumo di pesce e mortalità coronarica. Rispetto alle donne che mangiavano pesce meno di 1 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, 1 volta alla settimana, da 2 a 4 volte la settimana e più di 5 volte alla settimana ($p = 0.001$).

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 vs 0.73)¹⁹.

Anche un'analisi del Physicians' Health Study pubblicata precedentemente orientava verso un effetto favorevole degli n-3 PUFA non tanto sugli eventi non fatali, quanto piuttosto sulla mortalità totale e in modo particolare sulla mortalità improvvisa²⁰.

Il dato veniva 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.

Sono stati individuati, dopo un follow-up di 17 anni, 94 casi di morte improvvisa come prima manifestazione di cardiopatia e questi sono stati messi a confronto con 184 casi viventi, confrontabili con i soggetti morti improvvisamente.

Sui campioni di sangue prelevati al baseline, 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 improvvisa²¹.

Facendo pari ad 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.

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; un altro limite, comune a tutti gli studi osservazionali è che, pur correggendo per tutti i possibili fattori confondenti noti, possano esservi degli ulteriori fattori dietetici o di "lifestyle" nascosti, che influiscono sui risultati.

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 assu-

mere supplementi di olio di pesce è un intervento preventivo applicabile a basso costo e con minimi rischi”.

Trial clinici controllati

Il primo studio controllato sull'efficacia della dieta ricca di pesce (con l'aggiunta di eventuali supplementi) in soggetti già infartuati è stato il DART, che ha evidenziato una riduzione del 29% della mortalità da 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 fatali²².

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 1 anno gli eventi cardiaci totali risultavano significativamente ridotti ($p < 0.01$) nei due gruppi trattati non n-3 PUFA, rispetto al placebo²³.

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)²⁴.

Ma sicuramente il contributo più rilevante per la documentazione di efficacia degli n-3 PUFA deriva dal GISSI-Prevenzione²⁵.

Lo studio GISSI-Prevenzione. Tra il 1993 e il 1995 sono stati arruolati 11 324 pazienti con recente infarto miocardico (mediana del tempo di randomizzazione dall'evento indice 16 giorni). Ad essi sono stati somministrati in modo randomizzato: supplementi di n-3 PUFA (1 g/die, $n = 2836$); vitamina E (300 mg/die, $n = 2830$); entrambi ($n = 2830$); nessuno di essi (controllo, $n = 2828$).

Gli unici criteri di esclusione erano controindicazioni ai supplementi dietetici e/o una prospettiva di vita sfavorevole a breve termine (ad esempio scompenso cardiaco avanzato, cancro, ecc.). Non sono stati fissati limiti di età.

Hanno arruolato pazienti 172 centri cardiologici italiani (130 reparti cardiologici per acuti e 42 cardiologie riabilitative).

Le caratteristiche cliniche e demografiche al baseline erano ben bilanciate tra i gruppi e definivano una popolazione con rischio medio-basso: solo il 16% era di età ≥ 70 anni, solo il 14% aveva una frazione di eiezione $\leq 40\%$ e il 29% aveva la documentazione clinica o al test da sforzo di ischemia residua.

Gli endpoint primari erano: la mortalità totale più infarto non fatale e ictus non fatale; la 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, pari al 99.9%.

In sintesi i risultati non hanno documentato alcuna efficacia della vitamina E, mentre per quanto riguarda gli n-3 PUFA 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 è stato sovrapponibile a quello ottenuto con i soli n-3 PUFA.

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 predichiarato. I risultati in sintesi sono illustrati nella figura 1.

Questi risultati sono stati ottenuti in una popolazione trattata al meglio degli abituali trattamenti consigliati in prevenzione secondaria (antiaggreganti, beta-bloccanti, ACE-inibitori e statine).

Le ricadute del GISSI-Prevenzione sul piano clinico sono dunque le seguenti:

- dimostrazione di efficacia sulla mortalità della terapia con n-3 PUFA, “on-top” degli altri trattamenti raccomandati;
- tale efficacia, espressa in termini di NNT, è comparabile a quella delle altre classi farmacologiche consigliate nel contesto della prevenzione secondaria;
- efficacia particolare nella riduzione della morte improvvisa;
- livello di “safety” ottimale.

Importanza delle abitudini dietetiche. Un prodotto secondario del GISSI-Prevenzione è stata la documentazione del ruolo rilevante della dieta in ordine alla prognosi²⁶.

Al momento dell'arruolamento nel trial tutti i pazienti hanno ricevuto semplici consigli sullo stile alimentare più appropriato, con l'invito ad incrementare il consumo di pesce, frutta, verdura cotta e in insalata e olio d'oliva.

L'assunzione di questi cinque macro-nutrienti è stata valutata attraverso questionari dietetici al baseline e successivamente a 6, 18 e 42 mesi.

Sulla base dei questionari è stato costruito uno score dietetico ed esso è stato correlato alla mortalità proiettata a 6.5 anni, naturalmente correggendo per tutti i più importanti fattori prognostici non dietetici. I risultati sono stati i seguenti:

- la maggior parte dei soggetti ha migliorato il proprio score dietetico rispetto al baseline e il miglioramento si è mantenuto nel tempo;
- i soggetti nel quartile di score dietetico migliore hanno presentato un rischio relativo di mortalità pari a 0.51 rispetto ai soggetti nel quartile con score di rischio peggiore;

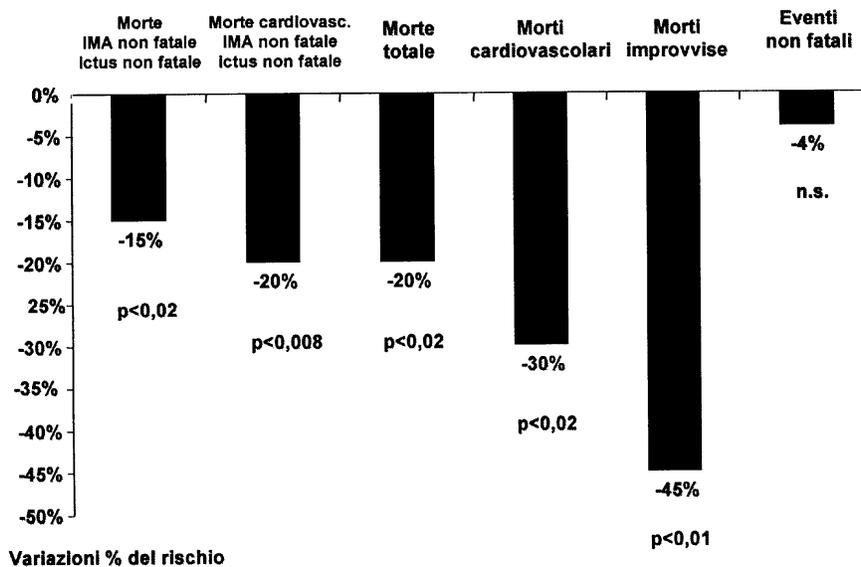


Figura 1. Risultati del trattamento con acidi grassi polinsaturi n-3. GISSI-Prevenzione. IMA = infarto miocardico acuto.

• il miglioramento delle abitudini alimentari indotto dal counseling nell'intera popolazione in studio si calcola che abbia prodotto una riduzione di rischio di mortalità pari al 14%, non dissimile da quanto ottenuto con trattamenti farmacologici di documentata efficacia.

È importante tenere presente che questi rilevanti risultati sono stati ottenuti in soggetti che in elevata percentuale erano già in terapia farmacologica con i trattamenti raccomandati nel post-infarto (acido acetilsalicylico, betabloccanti, ACE-inibitori e statine), ed in una popolazione con una dieta di base già favorevole; è possibile pertanto ipotizzare che l'effetto della dieta mediterranea possa essere ancor più rilevante in popolazioni con stili alimentari meno favorevoli.

Le conclusioni sono le seguenti: i pazienti con esiti di infarto rispondono favorevolmente a un semplice counseling dietetico e ciò può comportare una sostanziale riduzione di mortalità. Indipendentemente dal tipo e quantità dei farmaci prescritti i medici dovrebbero impegnarsi per educare i propri pazienti ad assumere una "dieta mediterranea".

Nel 2002 è stata effettuata una metanalisi dei principali studi clinici controllati randomizzati sugli n-3 PUFA²⁷: sono stati individuati 11 studi condotti tra il 1996 e il 1999, con 7951 soggetti nel gruppo trattamento e 7855 nel gruppo di controllo. È evidente che la stragrande maggioranza di questi pazienti sono quelli arruolati nel GISSI-Prevenzione.

Gli studi sono stati divisi in due gruppi, quelli con il solo intervento dietetico e quelli, come il GISSI, che hanno fatto ricorso anche a supplementi di n-3 PUFA. I risultati sono i seguenti:

- rischio relativo di infarto non fatale 0.80 (intervallo di confidenza-IC 95% 0.5-1.2, p = 0.16);
- rischio relativo di infarto fatale 0.70 (IC 95% 0.6-0.8, p < 0.001);
- rischio relativo di mortalità totale 0.80 (IC 95% 0.7-0.9, p < 0.001);

- rischio relativo di morte improvvisa 0.70 (IC 95% 0.6-0.9, p < 0.01).

Le conclusioni sono che l'apporto dietetico e non dietetico di n-3 PUFA riduce la mortalità totale, coronarica e improvvisa in soggetti con esiti di infarto, mentre l'effetto sugli eventi non fatali non è significativo.

Prevenzione della morte improvvisa

Gli n-3 PUFA esplicano il loro effetto protettivo sul sistema cardiovascolare attraverso numerosi potenziali meccanismi: effetto antitrombogenico, ritardato sviluppo della placca aterosclerotica (mediato attraverso una riduzione dell'espressione delle molecole di adesione, una riduzione "growth factor" derivato dalle piastrine, un effetto antinfiammatorio), stabilizzazione della placca, miglioramento della funzione endoteliale, modesto effetto ipotensivo ed ipotrigliceridemizzante, riduzione della suscettibilità cardiaca alle aritmie ventricolari^{28,29}.

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 antiaritmica vi sono dati epidemiologici, clinici e sperimentali.

Tanto nello studio DART²², quanto nel Lyon Diet Heart Study²⁴, la riduzione di eventi mortali era legata ad una importante riduzione della morte improvvisa; nella prima analisi del Physicians' Health Study²⁰ si è osservata una riduzione del 52% della morte improvvisa e il dato è stato ampiamente confermato dallo studio caso-controllo eseguito sulla medesima coorte di popolazione precedentemente illustrato²¹.

Nel GISSI-Prevenzione si è osservata una riduzione del 45% della mortalità improvvisa, anche se bisogna ricordare che tale evento non era tra gli endpoint predichiarati dello studio. I risultati del GISSI-Prevenzione

sono stati pertanto rianalizzati valutando l'andamento dei diversi endpoint 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 di rischio della morte improvvisa è apparsa particolarmente rilevante e statisticamente significativa già a 4 mesi (rischio relativo 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 mortalità³⁰.

L'effetto molto precoce sulla mortalità totale e su quella improvvisa sostengono l'ipotesi di un effetto antiaritmico.

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 olio di pesce e variabilità della frequenza cardiaca (HRV). Un piccolo numero di pazienti con esiti di infarto sono stati randomizzati ad assumere per 12 settimane 4.3 g di DHA ed EPA al giorno, oppure olio d'oliva. All'inizio e al termine delle 12 settimane sono stati sottoposti ad una registrazione Holter per 24 ore. La HRV è risultata significativamente aumentata nei primi³¹. La limitatezza del numero (55 pazienti) e le alte dosi di n-3 PUFA sono evidenti limiti dello studio.

Più recentemente lo stesso gruppo ha confermato il dato con un diverso modello di studio: in 291 pazienti avviati ad una coronarografia è stato valutato l'apporto alimentare di pesce, è stata misurata la concentrazione di n-3 PUFA nel tessuto adiposo e la composizione in n-3 PUFA delle membrane dei leucociti ed è stata analizzata la HRV. L'assunzione di pesce 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 HRV. Tale associazione risultava indipendente anche dopo correzione per altri fattori che influenzano la HRV (betabloccanti, fumo, età e progresso infarto miocardico acuto)³².

È nota la correlazione tra un'aumentata frequenza cardiaca e il rischio di morte improvvisa; uno studio recente ha dimostrato una significativa correlazione inversa tra quantità di pesce assunto con la dieta e frequenza cardiaca. In 9758 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 n-3 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 confondenti³³.

Il maggior contributo sotto il profilo sperimentale è stato dato dal gruppo di ricerca di Leaf³⁴, 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 min nel 60% dei cani. L'esperimento è stato ripetuto a distanza di 1 settimana dopo aver somministrato per via endovenosa un'emulsione di 5 g di n-3 PUFA pochi minuti prima: su 13 cani così trattati 10 non svilupparono la fibrillazione.

La ripetizione dell'esperimento con l'infusione di olio di soia non proteggeva gli animali. Poiché tuttavia l'emulsione di n-3 PUFA conteneva diversi ingredienti l'esperimento è stato ripetuto con infusioni di preparati purificati di EPA e di DHA, ed essi risultarono egualmente efficaci³⁴.

Attraverso una serie di esperimenti su miociti isolati di ratto si avanza l'ipotesi che il meccanismo d'azione degli n-3 PUFA per la prevenzione delle aritmie fatali sia basato sulla loro capacità di interferire con i canali ionici: da una parte essi prevengono 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-dipendenti³⁵⁻³⁷.

A conclusione di questa breve panoramica sugli effetti antiaritmici è utile riprendere alcuni concetti esposti in un recente editoriale di Siscovick et al.³⁸: dopo alcuni decenni in cui la "diet-heart hypothesis" era focalizzata esclusivamente sul colesterolo, ora emerge una diversa "diet-heart hypothesis" 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 ventricolare.

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

È giunto il tempo per una maggior attenzione da parte dei clinici, dei ricercatori e dei "policymakers" per questa nuova "diet-heart hypothesis" e per il trasferimento di questo notevole corpus di conoscenze cliniche, sperimentali ed epidemiologiche nella pratica clinica.

Lo statement dell'American Heart Association e le indicazioni pratiche

Il crescente interesse scientifico e terapeutico attorno agli n-3 PUFA ha indotto l'American Heart Association

a produrre uno specifico statement su questo tema³⁹; le raccomandazioni contenute in tale documento sono state riassunte nella tabella I.

Una certa preoccupazione ha destato recentemente la segnalazione della presenza di metil-mercurio 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 dall'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. È stata trovata una correlazione tra assunzione di pesce e concentrazione di metil-mercurio nelle unghie dei piedi. Tuttavia, aggiustando per l'età, il fumo e gli altri fattori di rischio coronarico, il livello di mercurio non risultava associato in misura significativa al rischio di eventi coronarici⁴⁰.

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 > 15% nei casi rispetto ai controlli e il rischio relativo di infarto miocardico acuto tra il quintile più alto e quello più basso delle concentrazioni di mercurio è pari a 2.16 (IC 95% 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 ridotto⁴¹.

Questi dati quindi non inducono a sconsigliare una dieta ricca di pesce, anche perché con le assunzioni consigliate la possibilità di danni da mercurio, anche di tipo neurologico, è pressoché inesistente. Certamente per dosi elevate l'utilizzo di supplementi dietetici purificati è la scelta ottimale.

Un'ultima segnalazione pratica merita menzione: l'effetto protettivo degli n-3 PUFA 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 pesce²⁶, ma meno noto è il fatto che l'effetto cardio-

Tabella I. Raccomandazioni dell'American Heart Association per l'assunzione di acidi grassi polinsaturi n-3.

Popolazione	Raccomandazioni
Soggetti senza coronaropatia	Assumere pesce, preferibilmente grasso, almeno 2 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 giorno preferibilmente derivato da pesce grasso. Supplementi di EPA + DHA possono essere presi in considerazione su parere medico
Ipertrigliceridemia	Da 2 a 4 g di EPA + DHA al giorno in capsule sotto controllo medico

DHA = acido docosaesaenoico; EPA = acido eicosapentaenoico.

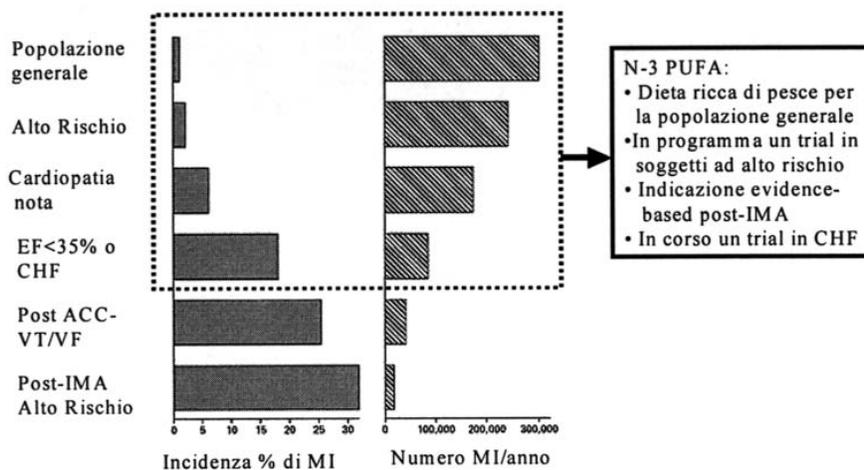


Figura 2. Incidenza della morte improvvisa (MI). ACC = arresto cardiocircolatorio; CHF = scompenso cardiaco congestizio; EF = frazione di eiezione; IMA = infarto miocardico acuto; n-3 PUFA = acidi grassi polinsaturi n-3; VF = fibrillazione ventricolare; VT = tachicardia ventricolare. Da Myerburg et al.⁴³, modificata.

protettivo 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 > 65 anni, si è dimostrato che il tonno e altri pesci cucinati alla griglia o al forno comportano un aumento degli n-3 PUFA, mentre ciò non si verifica con il 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 preparazione⁴².

Considerazioni conclusive

La figura 2, derivata e modificata da un lavoro di Myerburg et al.⁴³, illustra sinteticamente il quadro dell'epidemiologia della morte improvvisa e il potenziale ambito di indicazione degli n-3 PUFA, l'incidenza percentuale di morte improvvisa in diversi gruppi di popolazioni: si passa da un'incidenza dell'1 per 1000 nella popolazione generale, ad un'incidenza del 30% circa nei soggetti con esiti di infarto e grave disfunzione ventricolare sinistra.

A destra della figura 2 è indicato il numero assoluto di morti improvvise per anno nei medesimi gruppi di popolazione; l'andamento delle curve è speculare: malgrado la bassa incidenza, la popolazione generale fornisce ovviamente il maggior contributo di casi, esso si riduce progressivamente, in termini assoluti, nei soggetti a maggior rischio, che per fortuna sono una minoranza.

Naturalmente le strategie di prevenzione devono variare nei diversi gruppi: mentre in quelli a maggior rischio, ma numericamente più bassi, il ricorso al defibrillatore impiantabile è ampiamente giustificato, nelle popolazioni a minor rischio, ma numericamente maggiori, l'approccio preventivo deve basarsi su strategie dietetiche nella popolazione generale e su strategie combinate (dietetiche e farmacologiche) nei soggetti a medio rischio.

Allo stato attuale delle conoscenze gli n-3 PUFA trovano le seguenti indicazioni:

- dieta con almeno due pasti di pesce alla settimana nella popolazione generale;
- dieta più eventuali supplementi nei soggetti asintomatici ad elevato rischio coronarico globale. Per documentare l'efficacia dei supplementi in questi soggetti è in programmazione un trial specifico;
- dieta più supplementi alla dose di 1 g di EPA + DHA nei soggetti con esiti di infarto;
- per quanto riguarda l'efficacia degli n-3 PUFA nei soggetti scompensati è in corso lo studio GISSI-HF.

Bibliografia

1. Priors SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-450.

2. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
3. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol*. *Lancet* 1996; 348: 7-12.
4. Julian DG, Camm AJ, Fragin G, et al, for the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators*. *Lancet* 1997; 349: 667-4.
5. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M, for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349: 675-82.
6. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular disease mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231-48.
7. Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Duboi-Arbouw WI, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1500-5.
8. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85 (Suppl): I2-I10.
9. Marcus FI, Cobb LA, Edwards JE, et al. Mechanism of death and prevalence of myocardial ischemic symptoms in the terminal event after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 8-15.
10. Hohnloser SH, Klinghenben T, Zabel M, Schopperl M, Mauss O. Prevalence, characteristics and prognostic value during long-term follow-up of nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1895-902.
11. Statters DJ, Malik M, Redwood S, et al. Use of premature ventricular complexes for risk stratification after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Am J Cardiol* 1996; 77: 133-8.
12. Marchioli R, Valagussa F. The results of GISSI-Prevenzione trial in the general framework of secondary prevention. *Eur Heart J* 2000; 21: 949-52.
13. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
14. Priors SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 13-5.
15. Bang HO, Dyerberg J, Hjorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200: 69-73.
16. Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relationship between fish consumption and 20-year mortality from coronary artery disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205-9.
17. Daviglus MI, Stamler J, Orenca AJ, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1046-53.
18. Dolecek TA, Granditis G. Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *World Rev Nutr Diet* 1991; 66: 205-16.

19. Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary artery disease in women. *JAMA* 2002; 287: 1815-21.
20. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-8.
21. 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: 1113-8.
22. Burr ML, Fehily AM, Gilbert 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: 757-61.
23. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M. 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: 485-91.
24. de Logeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. 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: 779-85.
25. 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: 447-55.
26. Barzi F, Woodward M, Marfisi RM, et al. Mediterranean diet and all-cause mortality after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 604-11.
27. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112: 298-304.
28. Condor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl): 171S-175S.
29. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 477-85.
30. 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: 1897-903.
31. Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E, et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial. *BMJ* 1996; 312: 677-8.
32. 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: 651-7.
33. Dallongeville J, Yarnell J, Ducimetere P, et al. Fish consumption is associated with lower heart rates. *Circulation* 2003; 108: 820-5.
34. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999; 99: 2452-7.
35. 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: 1760-4.
36. Kang JX, Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids: recent studies. *Circulation* 1996; 94: 1774-80.
37. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE. 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: 2646-52.
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: 2632-4.
39. 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: 2747-57.
40. Yoshizawa K, Rimm EB, Morris JS, et al. Mercury and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2002; 347: 1755-60.
41. 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: 1747-60.
42. 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: 1372-7.
43. Myerburg RJ, Mitrani R, Interina A, Castellanos A. Interpretation of outcomes of antiarrhythmic clinical trials. Design features and population impact. *Circulation* 1998; 97: 1514-21.