

OMEGA-3

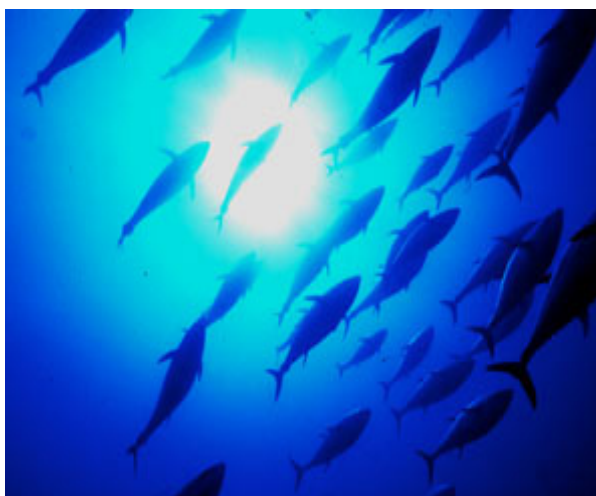
Quale ruolo in terapia?

Gli omega-3 sono **acidi grassi polinsaturi essenziali** contenuti in alcuni alimenti e rappresentati dall'acido alfa-linolenico (ALA), dall'acido eicosapentaenoico (EPA) e dall'acido docosaesaenoico (DHA) (fig. 1).

L'attenzione per gli omega-3 (ω -3) è cresciuta nel tempo, grazie ad osservazioni che hanno correlato la bassa mortalità degli eschimesi per coronaropatie a una alimentazione ricca di acidi grassi ω -3 provenienti dal pesce. Successivi studi osservazionali hanno confermato una minore mortalità per eventi cardiovascolari nei paesi a più alto consumo di prodotti ittici, come il Giappone.¹ Ciò potrebbe essere legato alla minore assunzione di grassi saturi e ad un migliore bilanciamento fra i grassi polinsaturi (fig. 1).

I meccanismi protettivi cardiovascolari degli ω -3 non sono definiti: si ipotizzano effetti antiaritmici, antitrombotici, antiaterosclerotici, di miglioramento della funzione endoteliale e di riduzione della pressione arteriosa.^{2,3} Viene inoltre considerato con interesse il coinvolgimento degli ω -3 (in particolare l'acido eicosapentaenoico) nella sintesi di citochine con attività antiflogistica.²

Negli ultimi tempi sono stati commercializzati numerosi integratori alimentari ricchi in ω -3 e prodotte specialità farmaceutiche a base di ω -3. Non è noto se cambiare il rapporto fra grassi saturi e insaturi attraverso una modifica della dieta e assumere integratori ω -3 senza modificare le abitudini alimentari abbiano lo stesso significato.⁴



Questo pacchetto informativo presenta i risultati dei principali studi che hanno valutato l'efficacia, su esiti clinicamente rilevanti, di un trattamento quotidiano con farmaci a base di ω -3.

Nelle pagine successive ...

Gli studi disponibili in prevenzione CV primaria e secondaria	2
Lo studio GISSI-Prevenzione	3
Altre informazioni sugli Omega-3 Dati locali di prescrizione	4
Contenuto di omega-3 nei cibi Bibliografia	risguardo

La **figura 1** a lato riassume la classificazione di grassi e acidi grassi con le relative fonti di approvvigionamento naturale.

Oltre agli ω -3, fanno parte della famiglia degli acidi grassi polinsaturi anche gli ω -6, il cui componente principale è l'acido linoleico.

Gli ω -9 sono invece acidi grassi monoinsaturi, di origine vegetale, rappresentati soprattutto dall'acido oleico.

Il bilancio dietetico dei diversi componenti di questo schema può variare anche di molto in rapporto alle abitudini alimentari nelle diverse popolazioni.

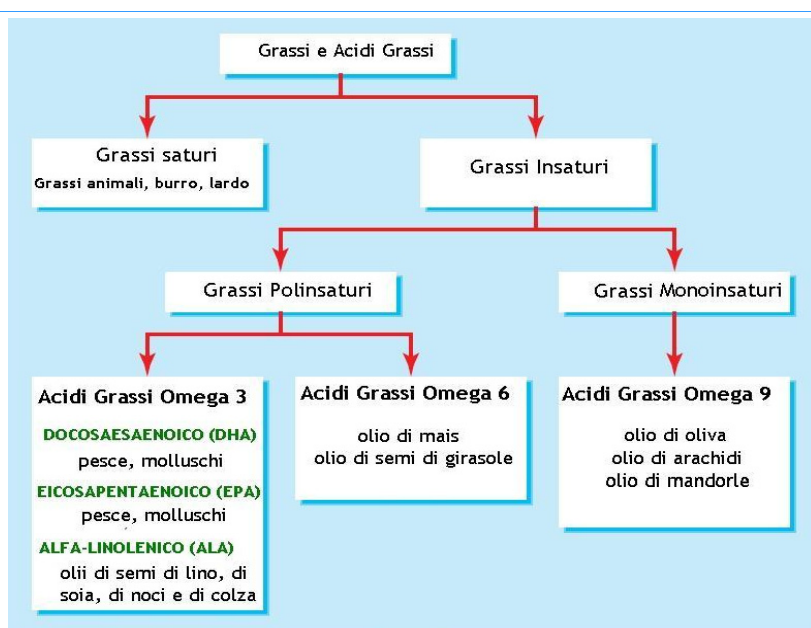


Figura 1. Classificazione degli acidi grassi (modificata da Din et al.²)

Omega-3 in prevenzione CV

STUDI OSSERVAZIONALI

Gli studi osservazionali mostrano che **l'assunzione di pesce una volta a settimana può ridurre il rischio di ictus e di infarto** rispetto a chi ne consuma meno di una volta al mese.^{5,6} Tali studi non sono però sufficienti a dimostrare l'efficacia degli ω -3: è possibile infatti che chi assume elevate quantità di queste sostanze con la dieta abbia uno stile di vita più salutare in generale. Gli studi osservazionali sono comunque alla base dell'ipotesi, poi testata con RCT, di un ruolo degli ω -3 in prevenzione cardiovascolare.^{1,2}



STUDI RANDOMIZZATI

Una revisione sistematica dell'Agency for Health Care Research and Quality americana (AHRQ) del 2004 ha valutato gli studi *randomizzati* (RCT) sull'efficacia di diete ricche di ω -3 o della loro assunzione in dosi fisse giornaliere (ad es. attraverso farmaci) in prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria.⁷ La stessa AHRQ ha pubblicato nello stesso anno anche una revisione sugli effetti degli ω -3 su esiti surrogati (compresi quelli di tipo metabolico).⁸

PREVENZIONE PRIMARIA MANCANO ANCORA LE PROVE

La revisione AHRQ⁷ ha individuato un solo RCT in prevenzione primaria cardiovascolare.⁹ Questo studio, che risale al 1968 ed ha coinvolto 13.706 norvegesi, non ha dimostrato l'efficacia preventiva della somministrazione per un anno di 5,5 g/die di acido linolenico (sotto forma di olio di semi di lino). È possibile che ciò sia dovuto al fatto che in quella popolazione la dieta era già naturalmente ricca di ω -3.

Nella revisione AHRQ sulla efficacia degli ω -3 sugli esiti surrogati⁸ si evidenzia che alla dose di 3-4 g/die essi riducono i trigliceridi del 10-30%. Agli stessi dosaggi non risultano sostanziali le variazioni di colesterolo totale, HDL e LDL.

IN PRATICA...

in prevenzione primaria, l'efficacia degli ω -3 su esiti clinicamente rilevanti non è dimostrata.

La sola riduzione dei trigliceridi plasmatici non permette di stabilire il ruolo degli ω -3 nella prevenzione cardiovascolare.



In prevenzione primaria, la nota 13 AIFA considera l'impiego di ω -3 esclusivamente nelle dislipidemie familiari.

PREVENZIONE SECONDARIA EFFICACIA DIMOSTRATA CON I FARMACI

La revisione AHRQ⁷ ha individuato 11 RCT in prevenzione secondaria.

Sei di questi RCT hanno valutato l'efficacia di **consigli dietetici** su un numero di pazienti (da 266 a 3114) relativamente limitato.

Tre di questi RCT mostrano risultati favorevoli alla assunzione di cibo contenente ω -3 nella riduzione della mortalità totale e/o improvvisa e degli eventi CV maggiori. Tuttavia lo studio di maggior numerosità ha fornito risultati contrastanti, evidenziando un aumento delle morti cardiache in pazienti con angina.¹⁰

I risultati contrastanti ed i limiti metodologici di questi studi (ad es. il tipo di intervento proposto, basato su semplici consigli dietetici, la mancanza di cecità e la numerosità limitata) non consentono di trarre conclusioni definitive sull'efficacia delle diete ricche di ω -3.

Cinque RCT hanno valutato l'efficacia dell'aggiunta alla dieta di dosi fisse giornaliere di ω -3 (ad es. con **specialità farmaceutiche**). Quattro di questi studi hanno una ridotta numerosità (al massimo 300 pazienti), mentre il quinto è lo studio GISSI-Prevenzione, che ha valutato più di 11.000 pazienti in 3,5 anni.¹¹

IN PRATICA...

in prevenzione secondaria, le migliori evidenze disponibili derivano dallo studio GISSI-prevenzione.

Sui risultati dello studio GISSI-Prevenzione si basano le indicazioni della nota 13 AIFA per l'impiego degli ω -3 in prevenzione secondaria.

Lo studio GISSI-prevenzione

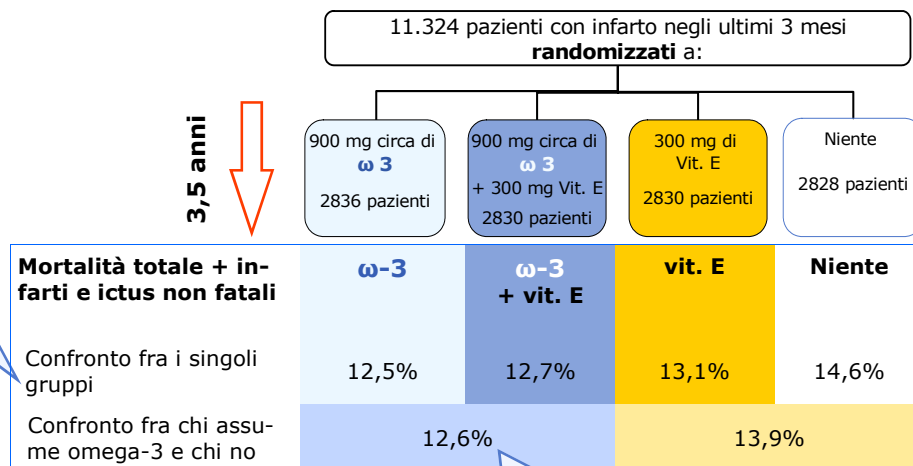
L'obiettivo dello studio GISSI-Prevenzione¹¹ era quello di valutare l'efficacia della somministrazione di ω -3 (EPA + DHA in rapporto 1:2) e/o di vitamina E nella prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti con recente infarto.

AREA GEOGRAFICA	Italia (130 reparti di cardiologia e 42 centri di riabilitazione)
POPOLAZIONE (11.324 pazienti)	<ul style="list-style-type: none"> • Con infarto negli ultimi 3 mesi (in media, da 25 giorni) • Senza limiti di età (media: 59 anni) • In terapia con antiaggreganti (93%), ACE-inibitori (47%), β bloccanti (44%), ipolipemizzanti (5% all'inizio e 46% al termine dello studio)
ALTRE CARATTERISTICHE:	<p>73% mangiavano pesce almeno 1 volta alla settimana</p> <p>85% uomini, 36% ipertesi; 15% diabetici; 42% fumatori</p> <p>Colesterolemia totale: 210 mg/dL; trigliceridemia: 162 mg/dL</p>



"DISEGNO" DELLO STUDIO E RISULTATI

Confrontando i pazienti che hanno assunto **solo ω -3** con quelli che non hanno assunto nulla, emerge che **ogni 100 pazienti trattati si evitano circa 2 nuovi eventi (14,6 - 12,5 = 2,1) in 3,5 anni.**



Se si considerano i pazienti che hanno assunto **ω -3 (con o senza vit. E)** e si confrontano con chi non li assume, **ogni 100 pazienti trattati si evita circa 1 nuovo evento (13,9 - 12,6 = 1,3) in 3,5 anni.**

ω -3 EFFICACI NEL POST INFARTO...

- Gli ω -3 evitano circa 1-2 nuovi eventi CV in pazienti con recente infarto; invece la vit. E non si è dimostrata altrettanto efficace: le differenze tra chi ha ricevuto e chi non ha ricevuto vit. E non sono statisticamente significative, eccetto che per le morti cardiovascolari;
- la riduzione della mortalità e delle morti improvvise con gli ω -3 è già evidente nei primi 3-4 mesi;¹²
- gli ω -3 non si sono dimostrati efficaci nella prevenzione dell'ictus;
- i risultati dello studio GISSI-Prevenzione sono stati ottenuti in una popolazione in cui le statine erano poco utilizzate (5% all'inizio e 46% al termine dello studio). Ciò pone qualche dubbio sulla trasferibilità dei risultati nella pratica attuale.

... e con le STATINE?

- Risultati confortanti sull'efficacia dell'associazione ω -3/statine sembrano arrivare da un RCT non ancora pubblicato, presentato nel novembre 2005 al congresso dell'American Heart Association. Questo studio evidenzia che in 3664 pazienti trattati in prevenzione secondaria con statine a basse dosi (simvastatina 5 mg o pravastatina 10 mg), l'aggiunta di 1,8 g/die di ω -3 riduce del 2% l'incidenza di nuovi eventi coronarici dopo 4,5 anni rispetto alla terapia con sole statine (10,7% vs 8,7%).

Altre informazioni sugli Omega-3

EFFETTI SUL RITMO CARDIACO: È ANCORA DIBATTITO APERTO

- Il GISSI-Prevenzione ha mostrato una riduzione delle morti improvvise con gli olii di pesce già nei primi 3-4 mesi di studio;¹² ciò ha portato a ipotizzare un effetto antiaritmico degli ω -3.
- Un successivo RCT¹⁰ ha però evidenziato che in un gruppo di 3114 pazienti anginosi cui veniva suggerita l'assunzione media di 2 porzioni di pesce grasso a settimana (o di un'analoga quantità di EPA in capsule) si è verificato un aumento di morti improvvise dell'1,6% a 9 anni. Questo studio aveva tuttavia evidenti limiti metodologici (come il tipo di intervento proposto—semplici consigli dietetici—e la mancanza di cecità).
- Un altro recente RCT¹³ su 200 pazienti portatori di un defibrillatore impiantato, seguiti per circa 2 anni, ha evidenziato che 1,8 g/die di ω -3 non determinava un effetto protettivo sull'insorgenza di aritmie rispetto al placebo. Lo studio non ha tuttavia mostrato un aumento della mortalità e/o di episodi di fibrillazione ventricolare nei pazienti trattati con gli ω -3.

E' tuttora in corso un ampio dibattito sui meccanismi protettivi degli ω -3 sugli eventi aritmici: l'ipotesi più accreditata attribuisce loro un effetto protettivo se l'aritmia è la conseguenza di un episodio ischemico acuto.

DATI INSUFFICIENTI IN ALTRE PATOLOGIE

Diabete. Una revisione Cochrane del 2001 ha evidenziato che non ci sono studi sugli effetti degli ω -3 nei diabetici che valutino eventi cardiovascolari o mortalità complessiva.¹⁴ Una ricerca nel database Medline non ha evidenziato ulteriori RCT pubblicati sull'argomento.

Asma, artrite e demenza. Su questi 3 argomenti, l'AHRQ ha pubblicato altrettante revisioni sistematiche tra il 2004 e il 2005.¹⁵⁻¹⁷ Le 3 revisioni hanno evidenziato che non ci sono dati conclusivi sull'efficacia della somministrazione di ω -3 nella prevenzione di esiti clinici.

Uno sguardo ai dati di prescrizione locale: Modena

Donne e uomini a confronto. La prescrizione di ω -3 è stata in costante crescita fino al 2004; la riduzione che si osserva nel 2005 è verosimilmente legata alle limitazioni introdotte dalla nota 13 AIFA sull'impiego di ω -3 in prevenzione primaria. Negli uomini la prescrizione è sempre più elevata rispetto alle donne, probabilmente in relazione all'impiego degli ω -3 in prevenzione secondaria nel post-infarto.

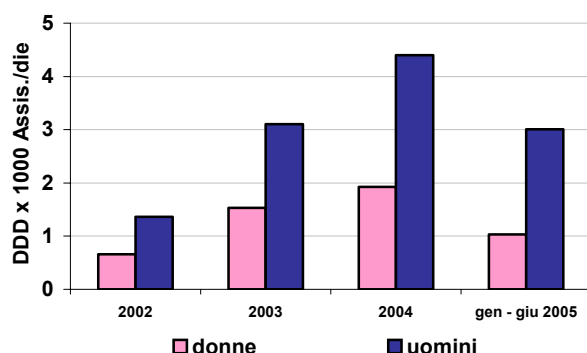


Figura 4: Andamento della prescrizione di ω -3 (DDD per 1000 assistibili/die) in donne e uomini, dal gennaio 2002 al giugno 2005, presso l'AUSL di Modena.

Prescrizione per fasce di età. A parità di assistibili, gli ω -3 risultano più prescritti tra i 50 e gli 80 anni, forse in relazione alla elevata prevalenza di IMA in queste fasce di età. Nel 2005 si osserva una riduzione delle prescrizioni in tutte le fasce di età a seguito delle limitazioni della nota 13 AIFA.

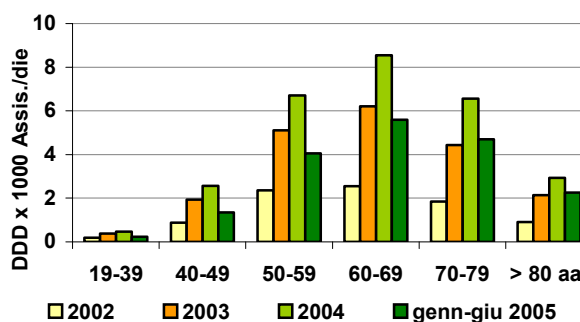


Figura 5. Andamento della prescrizione di ω -3 (DDD per 1000 assistibili/die) per fasce di età, dal gennaio 2002 al giugno 2005, presso l'AUSL di Modena.

Pacchetto Informativo n. 14 - Novembre 2005

Ideazione, contenuti scientifici e metodologia:

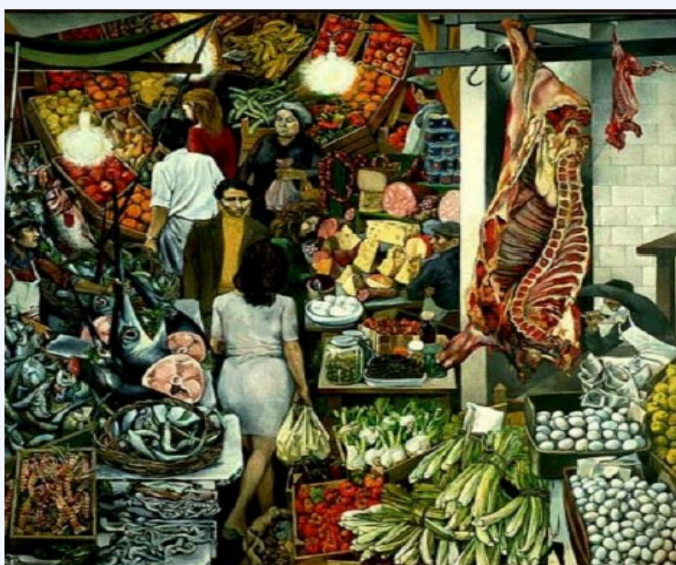
Oreste Capelli
Giulio Formoso
Emilio Maestri
Anna Maria Marata
Nicola Magrini

editing e grafica
analisi dati

Barbara Paltrinieri
Angelo Menna

BIBLIOGRAFIA

1. Kris-Etherton PM et al. Fish consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease *Circulation* 2002; 106: 2747-57.
2. Din JN et al, Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease—fishing for a natural treatment *BMJ* 2004; 328:30–5
3. Wijendran V and Hayes K.C. DIETARY n-6 AND n-3 FATTY ACID BALANCE AND CARDIOVASCULAR HEALTH *Annual Review of Nutrition* 2004; 24: 597-615
4. Nutrirsi di pillole o prescrivere diete a base di pesce? *BIF* 2005; 12 (4): 160-1.
5. He K et al Accumulated Evidence on Fish Consumption and Coronary Heart Disease Mortality A Meta-Analysis of Cohort Studies *Circulation*. 2004;109:2705-11
6. He K et al Fish Consumption and Incidence of Stroke A Meta-Analysis of Cohort Studies *Stroke*. 2004; 35:1538-42
7. Wang C, et al Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cardiovascular Disease. Summary, Evidence Report/Technology Assessment No. 94. (AHRQ Publication No. 04-E009-1. Rockville,MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2004.
8. Balk E et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cardiovascular Risk Factors and Intermediate Markers of Cardiovascular Disease. Evidence Report/Technology Assessment No. 93 AHRQ Publication No. 04-E010-2 Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2004.
9. Natvig H, et al. A controlled trial of the effect of linolenic acid on incidence of coronary heart disease. The Norwegian vegetable oil experiment of 1965-66. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation—Supplement* 1968; 105:1-20.
10. Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:193-200.
11. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-prevenzione trial. *Lancet*. 1999;354:447-455.
12. Marchioli R, 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(16):1897-1903.
13. Raitt MH, et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:2884-2891.
14. Farmer A, Montori V, Dinneen S, Clar C. Fish oil in people with type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
15. MacLean CH, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Lipids and Glycemic Control in Type II Diabetes and the Metabolic Syndrome and on Inflammatory Bowel Disease, Rheumatoid Arthritis, Renal Disease, Systemic Lupus Erythematosus, and Osteoporosis. Summary, Evidence Report/Technology Assessment No. 89. AHRQ Publication No. 04-E012-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2004.
16. Schachter HM, et al. Health Effects of Omega-3 Fatty Acids on Asthma. Summary, Evidence Report/Technology Assessment No. 91. AHRQ Publication No. 04-E013-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2004.
17. MacLean CH, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cognitive Function with Aging, Dementia, and Neurological Diseases. Summary, Evidence Report/Technology Assessment No 114. AHRQ Publication No. 05-E011-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. February 2005.
18. Ist. Naz. Ric Alimenti e Nutrizione—Tavole della composizione degli Alimenti; consultabili online all'indirizzo: http://inn.ingrm.it/servizi_cittadino/per_saperme_di_piu/tabelle_composizione_alimenti



Renato Guttuso. **La Vucciria**, 1974. Olio su tela, 300x300.
Università degli Studi di Palermo (donazione dell'Artista)

Acidi grassi polinsaturi ω -3 Raccomandazioni alimentari

Gli acidi grassi polinsaturi ω -3 vengono assunti normalmente con gli alimenti. L'American Heart Association (AHA) ha raccomandato il consumo di cibi ricchi di acidi grassi polinsaturi ω -3, nella misura di 2 grammi alla settimana. Nei cardiopatici il consiglio è di assumere almeno 1 grammo di ω -3 al giorno.¹

I cosiddetti "pesci grassi" e alcuni vegetali, come noci e soia, sono le sorgenti alimentari più importanti di acidi grassi polinsaturi ω -3.

	Per avere 1 g di ω -3 bisogna mangiare		Per avere 1 g. di ω -3 bisogna mangiare
Alici, sarde fresche	40 g	Sogliola	180 g
Salmones fresco	42 - 70 g	Tonno fresco	70 - 300 g
Aringa	50 g	Tonno in scatola	200 - 350 g
Cefalo	75 g	Merluzzo	400 g
Salmones affumicato	48 - 80 g	Calamari, gamberi	220 - 250 g
Sgombro fresco	50 g	Cozze, mitili	280 - 330 g
Trota iridea	110 g	Pescegatto	550 g
Halibut	100 g	Anguilla conservata	assenti
Sardine sottolio	90 g	Soia	70 g
Orata	160 g	Noci	16 g

Contenuto di acidi grassi ω -3 di alcuni cibi freschi e conservati. (Am. Heart Ass. 2002¹ e Tavole della composizione degli Alimenti Ist. Naz. Ric Alimenti e Nutrizione 2000 mod.¹⁸)

Diversi studi hanno mostrato che le modalità di conservazione e di preparazione possono avere effetti importanti sulla quantità di acidi grassi ω -3 effettivamente presenti nei cibi.

- Le procedure di **conservazione** riducono in modo variabile il contenuto di ω -3: l'affumicatura e la salatura possono dimezzarlo, mentre il congelamento lo riduce in misura minore (dal 10 al 20%).
I pesci **in scatola** (tonno, sgombro, sardine) vengono sottoposti a diverse procedure (cottura, salatura etc.) che riducono il loro contenuto di acidi grassi ω -3, ma con differenze notevoli (dal 10 al 50% in meno rispetto al prodotto fresco) a seconda della casa produttrice. Da non dimenticare che i cibi conservati sotto sale possono fornire importanti quantitativi indesiderati di sodio.
- La **cottura breve** (non oltre i 15-20 minuti) a vapore, al cartoccio, su piastra, in padella con pochissimo olio o in forno (anche a microonde) non modifica sensibilmente il contenuto in ω -3 dei pesci. La **frittura** per immersione (in abbondante grasso di cottura come nella friggitrice) riduce invece il rapporto tra gli ω -3 e gli altri lipidi anche di oltre 20 volte.
- L'assunzione di **vegetali** rappresenta un caposaldo del comportamento alimentare corretto; tuttavia le scorie in essi contenute possono ridurre l'assorbimento di diversi lipidi. Per questa possibile interferenza è meglio consumare il pesce con quantità limitate di verdure.
- È di attualità la problematica dell'accumulo di metalli pesanti nel pesce marino. Alle donne in età fertile e alle **gravide** viene raccomandato di non eccedere nel consumo di spigola (o branzino), pesce spada e squalo, che per la loro alimentazione di fondale sembrano essere i più esposti alla contaminazione da mercurio.