

PUFA n-3, una strategia per ridurre il rischio derivato dall'ipertrigliceridemia

Nel corso del tempo le possibilità di correggere il “rischio residuo” di eventi cardiovascolari sono state affidate a una serie di differenti opzioni terapeutiche. Tra queste i PUFA n-3 (EPA e DHA) hanno acquisito un ruolo importante sulla base di trial clinici. In considerazione della loro efficace riduzione del rischio CV le ultime linee guida ESC/EAS suggeriscono di utilizzare PUFA n-3 ad alte dosi come approccio farmacologico chiave in pazienti a rischio elevato o molto elevato

Alberto Zambon

Dipartimento di Medicina DIMED - Università degli Studi di Padova

Nel corso degli ultimi anni un numero sempre crescente di evidenze ha confermato che l'aumento dei valori di trigliceridi esercita un grande impatto sul rischio cardiovascolare e che probabilmente rappresenta uno dei fattori determinanti di quello che si indica come “rischio residuo di eventi cardiovascolari”⁶.

Una ipertrigliceridemia è la risultante di un aumento di lipoproteine ricche di trigliceridi di diversi tipi, sia di origine epatica, comunemente lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e i loro *remnants* o lipoproteine a densità intermedia (IDL), che di origine intestinale, i chilomicroni ed i chilomicroni remnant¹.

I dati epidemiologici confermano una correlazione tra malattie cardiovascolari incidenti (infarto miocardico, coronaropatia, ictus ischemico, mortalità totale) e incremento di 1 mmol/L dei trigliceridi circolanti e dai trial clinici emerge la conferma che ottenere una riduzione sia del colesterolo LDL sia delle lipoproteine ricche in trigliceridi può essere un importante obiettivo cui puntare nei pazienti con sindrome coronarica acuta (Miller)².

Soprattutto là dove il trattamento con statine, anche utilizzato in associazione con ezetimibe - combinazione che riducendo efficacemente i valori di C-LDL ha acquisito un ruolo consolidato nella riduzione degli eventi cardiovascolari³ - non è in grado di ridurre questo rischio residuo. Le possibilità di correggere questa condizione di rischio nel corso del tempo sono state affidate a una serie di differenti opzioni terapeutiche e tra queste i PUFA n-3 (EPA e DHA) hanno acquisito un ruolo importante, tant'è che uno statement dell'*American Heart Association* del 2019 raccomanda un aumento del consumo di omega-3 con la dieta eventualmente associato a una supplementazione per arrivare all'assunzione quotidiana di 2-4 g/die di acido eicosapentaenoico (EPA) più acido docosaesaenoico (DHA).¹

L'edizione 2019 delle linee guida europee per la gestione delle dislipidemie li inserisce tra le opzioni terapeutiche per il trattamento dell'ipertrigliceridemia in pazienti a rischio CV elevato o molto elevato e già trattati con statina ed utilizzati al dosaggio di 3-4 g/die. Alla dose di 3-4 g/die, i PUFA n-3 sono associati a riduzioni

della trigliceridemia fino al 45%⁴.

Una dettagliata analisi del ruolo degli omega-3 ne ha messo in luce i numerosi effetti. Il consumo di PUFA n-3 riduce i trigliceridi plasmatici, ha modesti effetti sulla pressione sistolica e diastolica e sembra in grado di ridurre l'infiammazione, modulare l'aggregabilità piastrinica e migliorare la funzione vascolare. Il loro effetto ipotrigliceridemizzante sembrerebbe legato alla loro capacità di interagire con specifici recettori nucleari cellulari, di ridurre la lipogenesi epatica, stimolare la betaossidazione degli acidi grassi e ridurre, in definitiva, la sintesi di trigliceridi. I PUFA n-3 inoltre influenzano molteplici vie molecolari, comprese alcune proprietà fisiche e chimiche delle membrane cellulari, hanno interazioni dirette di modulazione di canali e proteine di membrana, di regolazione dell'espressione genica tramite recettori nucleari e fattori di trascrizione⁵.

Da notare che EPA e DHA, a causa delle differenze nella loro struttura chimica, presentano proprietà distinte. In particolare, l'EPA ha dimostrato di ridurre l'espressione di proteine infiammatorie, la formazione di cristalli

di colesterolo e la disfunzione endoteliale e di inibire la modificazione ossidativa delle lipoproteine contenenti apoB, con alcune di queste attività persino amplificate quando EPA viene somministrato in combinazione con una statina. Questi effetti benefici sulla funzione endoteliale e sull'infiammazione possono, almeno in parte, spiegare la riduzione del rischio CV riportata in pazienti trattati con alte dosi di EPA purificato⁶.

► Trial clinici

In merito al potenziale di riduzione del rischio cardiovascolare di una supplementazione con omega-3, emergono, dagli studi clinici che li hanno valutati, elementi di interesse. Lo studio JELIS (*Japan Eicosapentaenoic acid Lipid Intervention Study*) ha arruolato 18.645 pazienti con livelli di colesterolo totale pari o superiori a 6.5 mmol/L che hanno ricevuto EPA (1.8 g/die) in combinazione con una statina o la sola statina. Dopo un follow-up medio di 4.6 anni, l'aggiunta di EPA a una statina ha comportato una riduzione del 19% degli eventi coronarici rispetto alla sola statina, con effetti benefici di EPA comparabili sia nella prevenzione secondaria che nei sottogruppi di prevenzione primaria⁷.

Più recentemente, l'uso di PUFA n-3 (4 g/d) per ridurre il rischio cardiovascolare in pazienti con ipertrigliceridemia ha permesso una riduzione del 25% dei principali endpoint avversi cardiovascolari nello studio REDUCE-IT, un trial randomizzato controllato di confronto EPA con placebo in pazienti ad alto rischio in terapia con statine, livelli di LDL-C (75 mg/dl) ben controllati ed ipertrigliceridemia (TG=216 mg/dl, valori mediani). Dopo un follow-up di 4.9 anni, l'incidenza di un evento endpoint primario (morte cardiovascolare, in-

farto miocardico non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile) è stata del 17.2% nel gruppo EPA e del 22% nel gruppo placebo (HR: 0.75); allo stesso modo, gli eventi dell'endpoint secondario (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale) erano significativamente più bassi nel gruppo EPA (11.2% contro 14.8% nel placebo, HR: 0.74)⁶.

Uno studio randomizzato, che ha arruolato pazienti con aumento del colesterolo non-HDL (superiore a 160 mg/dL) e dei trigliceridi (TG pari o superiori a 250 mg/dL), ha confrontato il trattamento con EPA+DHA (4 mg/die) con placebo, somministrato in aggiunta a un trattamento con atorvastatina a dosi crescenti (settimane 0-8, 10 mg/d; settimane 9-12, 20 mg/d; settimane 13-16, 40 mg/dL). Al termine del follow-up, nei pazienti in trattamento con PUFA n-3 più atorvastatina si registravano miglioramenti significativi rispetto al gruppo placebo+atorvastatina (PA) specificamente dei trigliceridi (TG -45% vs. TG -27% p<0.001, omega n3-atorva vs atorva monoterapia, riferito ai valori basali in ciascun gruppo), VLDL-C (-54% vs -37%, p<0.001) e Non-HDL colesterolo (-40% vs -34%, p<0.001)⁸.

► Conclusioni

Tenendo conto di tutte le prove disponibili, i benefici clinici dal punto di vista cardiovascolare della somministrazione di omega-3 e in particolare l'integrazione con EPA sono associati all'utilizzo di una dose di 3-4 g/die e nei pazienti con rischio cardiovascolare alto/molto alto. I benefici intesi come riduzione degli eventi cardiovascolari probabilmente non sono completamente spiegati dai soli effetti sulle lipoproteine ricche di trigliceridi, ma anche

dalla riduzione dei fenomeni flogistici e di aggregazione piastrinica⁶. I risultati brevemente illustrati validano appieno le raccomandazioni delle linee guida ESC/EAS del 2019 che suggeriscono di utilizzare PUFA n-3 ad alte dosi (3-4 gr/die) come approccio farmacologico chiave per la riduzione del rischio cardiovascolare residuo in pazienti a rischio elevato o molto elevato, che, in terapia ottimale con statina, presentino livelli di trigliceridi anche modestamente elevati (TG>200 mg/dl) in considerazione della loro efficace riduzione del rischio cardiovascolare confermata dai trial⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Skulas-Ray AC, et al. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia. A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:00-00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000709
2. Miller M, et al. Impact of Triglyceride Levels Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol After Acute Coronary Syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724-30.
3. Sabatine MS, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18):1713-1722.
4. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290: 140-205 <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>
5. Mozaffarian D, et al. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease Effects on Risk Factors, Molecular Pathways, and Clinical Events. *JACC* 2011; Vol. 58, No. 20.
6. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380(1):11-22.
7. Yokoyama M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369(9567): 1090-1098.
8. Bays He, et al. Effects of Prescription omega-3-acid Ethyl Esters on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol When Coadministered With Escalating Doses of Atorvastatin. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 122-128.

• Materiale promozionale destinato ai medici depositato presso AIFA il: 25/09/2020. Vietata la distribuzione o l'esposizione al pubblico - Cod. ESK-2020-006. Classe A/Ricetta Ripetibile, NOTA 13 ESKIM 20 cps 1000 mg €14,17. Link al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto <https://documents.alfasigma.com/rapid/RCP/ESKIM.pdf>