

# Effetti antiaritmici degli acidi grassi omega-3. Una rassegna

Raffaele De Caterina\*§, Rosalinda Madonna\*

\*Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti, §Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, Pisa

## Key words:

Arrhythmias;  
n-3 Fatty acids;  
Sudden cardiac death.

**Omega-3 polyunsaturated fatty acids have been effective in reducing cardiovascular mortality in the recent GISSI-Prevenzione study. In a *post-hoc* analysis of this study an important observation has been the reduction of sudden cardiac death. The hypothesis that a protection from sudden death occurs because of antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids is supported by studies on cellular and animal models. A few intervention studies before the GISSI-Prevenzione and several retrospective analyses of epidemiological studies, in which nutritional variables connected with the intake of omega-3 fatty acids had been recorded, also support such a hypothesis. This review critically summarizes this type of evidence and indicates current research directions for its further validation.**

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (3): 297-308)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 23 ottobre  
2001; accettato il 15  
novembre 2001.

## Per la corrispondenza:

Prof. Raffaele De Caterina  
Cattedra di Cardiologia  
Università degli Studi  
"G. d'Annunzio"  
c/o Ospedale San Camillo  
de Lellis  
Via Forlanini, 50  
66100 Chieti  
E-mail: rdecater@unich.it

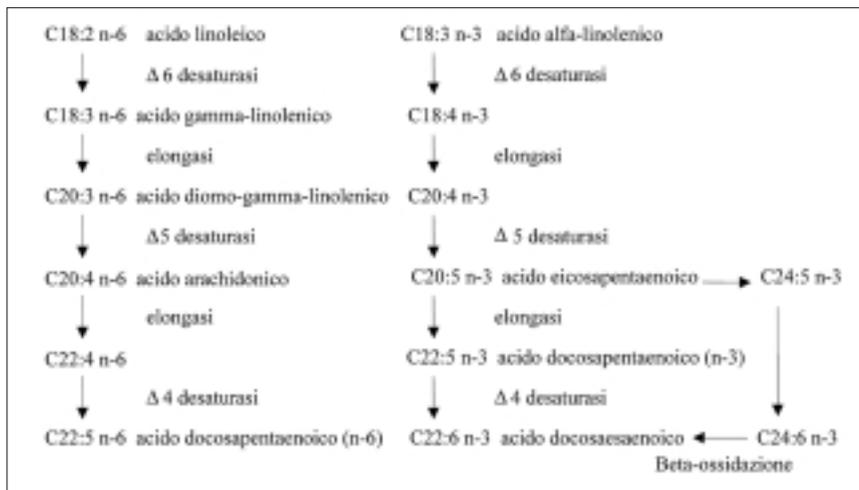
## Introduzione

La recente pubblicazione dello studio Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione<sup>1</sup> ha portato all'attenzione dei cardiologi gli acidi grassi omega-3, fino a quel momento noti solo come modesti modulatori del rischio cardiovascolare, quali potenziali agenti antiaritmici. Nello studio GISSI-Prevenzione, più di 11 000 pazienti sopravvissuti ad un recente infarto miocardico sono stati distribuiti in modo casuale in quattro gruppi di trattamento, ricevendo per un periodo di 3.5 anni un supplemento giornaliero di acidi grassi omega-3, di vitamina E, di entrambi, o nessun supplemento. Gli acidi grassi omega-3 hanno ridotto significativamente gli endpoint primari combinati di morte per qualsiasi causa + infarto miocardico non fatale + ictus non fatale, e quello di morte cardiovascolare + infarto miocardico non fatale + ictus non fatale. Il trattamento ha anche ridotto il rischio relativo di morte presa isolatamente (del 14 e 20% nelle analisi a due e a quattro vie, rispettivamente). Tale riduzione è derivata da una diminuzione del 20% delle morti totali, del 30% delle morti per cause cardiovascolari, e del 45% delle morti improvvise<sup>1</sup>. Questi notevoli risultati, ottenuti nelle migliori condizioni possibili attuali di cure mediche in Italia, non sono comunque giunti inattesi ai ricercatori che già si occupavano dei benefici per la salute degli acidi grassi omega-3. Studi sui meccanismi

d'azione di base, evidenze sperimentali ottenute *in vitro* e *in vivo* su modelli animali, e risultati clinici in studi epidemiologici e di intervento concordano nell'indicare queste sostanze come gli agenti antiaritmici attualmente disponibili che più probabilmente uniscono le caratteristiche migliori farmacodinamiche con quelle di maggior sicurezza. Obiettivo di questa rassegna è di riassumere le attuali conoscenze in questo campo, sottolineare i problemi interpretativi ancora aperti e indicare gli sviluppi futuri del campo.

## Acidi grassi omega-3: sostanze naturali, integratori o farmaci?

Gli acidi grassi polinsaturi presenti in natura appartengono a due classi principali, quella degli omega-6 (o n-6), presenti soprattutto negli oli di tipo vegetale, e quella degli omega-3 (o n-3) che, nella dieta occidentale moderna, derivano essenzialmente dal pesce (Fig. 1)<sup>2,3</sup>. Entrambi i tipi sono definiti "essenziali", in quanto necessari ad uno stato di salute ottimale per il nostro organismo, che non è in grado di sintetizzarli *de novo*. I mammiferi, inoltre, non sono in grado di convertire gli omega-6 in omega-3: la conversione dell'acido linoleico (C18:2 n-6) in acido alfa-linolenico (C18:3 n-3) avviene infatti nei cloroplasti delle foglie, delle alghe e del fitoplancton (Fig. 1). L'acido linoleico e l'acido alfa-linolenico sono gli acidi da cui



**Figura 1.** *Metabolismo e nomenclatura dei principali acidi grassi polinsaturi della serie linoleica (anche detta n-6 oppure omega-6, a sinistra) e della serie alfa-linolenica (anche detta n-3 oppure omega-3, a destra). Le due vie metaboliche, pur comprendendo fondamentalmente gli stessi enzimi senza una particolare specificità di substrato, sono distinte e non intercambiabili negli animali e nell'uomo. La regolazione delle elongasi e delle desaturasi è poco conosciuta. Entrambe le vie metaboliche utilizzano gli stessi enzimi per le reazioni di allungamento e desaturazione. Studi recenti hanno suggerito che la sintesi dell'acido decosaesaenoico dal 22:5 n-3 passa attraverso un allungamento della catena a 24:5 n-3 (sia nei mitocondri che nei perossisomi), desaturato a sua volta nei microsomi a 24:6 n-3. La catena verrebbe poi accorciata per beta-ossidazione formando così l'acido decosaesaenoico. Questa nuova via di sintesi viene comunemente chiamata "shunt di Sprecher"<sup>2</sup>. L'acido diomo-γ-linolenico è il precursore delle prostaglandine della serie 1. L'acido arachidonico è il più comune precursore degli eicosanoidi; l'acido eicosapentaenoico è il più comune precursore delle prostaglandine della serie 3 e dei leucotrieni della serie 5, nonché l'acido grasso polinsaturo più abbondante nei concentrati di oli di pesce; l'acido docosaesaenoico è l'acido grasso omega-3 che più viene accumulato nei tessuti (specie nel tessuto nervoso), e può esercitare i suoi effetti sia direttamente che tramite la retroconversione ad acido eicosapentaenoico. Vedi il testo per ulteriori dettagli. Da De Caterina et al.<sup>3</sup>, modificata.*

originano, rispettivamente, la serie omega-6 e quella omega-3. Questi vengono allungati e desaturati, dando origine, rispettivamente, all'acido arachidonico (C20:4 n-6) e all'acido eicosapentaenoico (C20:5 n-3, EPA). L'EPA può essere ulteriormente allungato e desaturato ad acido docosaesaenoico (C22:6 n-3, DHA) (Fig. 1), che nel corpo umano è l'acido omega-3 più abbondante. Gli acidi grassi omega-3 entrano nella catena alimentare tramite l'ingestione di fitoplancton da parte dei pesci, che li accumulano come EPA e DHA, i derivati a lunga catena con la maggiore attività biologica. Gli oli vegetali contengono principalmente acido linoleico, ma alcuni di essi [olio di lino, di rapa (Canola), e di perilla] e determinati tipi di noci sono anche fonti ricche in acido alfa-linolenico, che le nostre cellule sono in grado di allungare e desaturare, limitatamente, a EPA e DHA. Attualmente le principali fonti alimentari di EPA e DHA, gli omega-3 più attivi, sono il pesce e la carne derivata dagli animali che di esso si nutrono (ad esempio le foche per gli Eschimesi)<sup>4-6</sup>. Questi cibi sono stati la fonte principale di acidi grassi omega-3 nella nostra alimentazione, durante i 2-4 milioni di anni di evoluzione della nostra specie *Homo Sapiens*<sup>7</sup>. È stato suggerito che l'aumento delle malattie cardiovascolari avvenuto dopo la rivoluzione industriale, e soprattutto nel XX secolo, sia in parte dovuto al drastico aumento nell'alimentazione di acidi grassi omega-6 in rapporto agli omega-3, verificatosi conseguentemente all'introduzione delle moderne tecniche di agricoltura e allevamento. I benefici che gli acidi grassi omega-3 apportano alla salute possono dipendere dai loro effetti sull'aterogenesi, sull'infiammazione,

sulla trombosi e sulla limitazione del danno d'organo<sup>4-6</sup>. È stato anche suggerito che la raccomandazione generica di assumere una maggiore quantità di acidi grassi polinsaturi avanzata dal National Heart Lung and Blood Institute, in seguito alla quale è aumentato di fatto il consumo di acidi grassi omega-6, possa aver determinato conseguenze negative sulla salute della popolazione americana<sup>7</sup>.

Gli acidi grassi omega-3 possono essere introdotti anche in forma di integratori dietetici basati su concentrati di oli di pesce che contengono un rapporto variabile in EPA e DHA. Sono attualmente disponibili, sotto prescrizione medica, preparazioni molto concentrate di questi composti (fino all'85%), in grado di fornirne una quantità relativamente elevata in una o poche capsule per giorno. Una di queste preparazioni farmaceutiche è stata usata nello studio GISSI-Prevenzione<sup>1</sup>. In quanto sostanze naturali, gli acidi grassi omega-3 non possono essere brevettati come tali. Al momento attuale appare improbabile che gli effetti biologici osservati negli studi clinici siano diversi a causa di una differente origine di queste sostanze, ma il quesito rimane di fatto aperto. I produttori hanno comunque brevettato le tecnologie di produzione (estrazione e concentrazione) degli oli di pesce concentrati utilizzati in alcuni studi. Le differenze possono diventare rilevanti quando devono essere usate dosi massicce di questi composti – e quindi difficilmente ottenibili da fonti naturali –, o quando insorgano problemi di aderenza a lungo termine (compliance) a trattamenti che richiedano l'assunzione di un grosso numero di capsule.

## Evidenze sperimentali degli effetti antiaritmici degli acidi grassi omega-3

Nel 1981 Murnaghan<sup>8</sup> riportò che, al contrario degli acidi grassi saturi, l'aggiunta dell'acido grasso polinsaturo alfa-linolenico al perfusato di cuori isolati di coniglio *in vitro*, aumentava la soglia aritmica. McLennan et al.<sup>9</sup> dimostrarono per primi che era possibile prevenire le aritmie ventricolari fatali, indotte in un modello di ischemia in cuori isolati e perfusi di ratti nutriti per alcuni mesi con oli di pesce. Risultati simili furono successivamente riportati da altri autori<sup>10-13</sup>, e anche in un altro modello, le scimmie marmoset<sup>14</sup>. In studi sugli effetti di diverse diete nel ratto, McLennan<sup>15</sup> dimostrò che la protezione dalla fibrillazione ventricolare indotta con la legatura di un'arteria coronaria era parziale (circa il 70%) quando gli acidi grassi saturi o monoinsaturi della dieta venivano sostituiti con oli di origine vegetale ricchi in acidi grassi polinsaturi della classe omega-6. La protezione era invece virtualmente totale se la sostituzione dietetica veniva fatta con oli di pesce. In seguito a questi risultati eclatanti sono stati effettuati numerosi studi sui meccanismi di tali effetti, cui hanno fatto seguito le indagini di Billman et al.<sup>16,17</sup> sul modello di morte improvvisa del cane *in vivo*.

Nel modello di morte cardiaca improvvisa usato da Billman et al., viene prodotto chirurgicamente un infarto miocardico legando prossimalmente l'arteria interventricolare anteriore della coronaria sinistra; contemporaneamente una cuffia gonfiabile viene posizionata intorno all'arteria circonflessa della coronaria sinistra. Durante il mese successivo i cani possono rimettersi dall'operazione, e vengono addestrati a correre su un tappeto rotante. Alcuni di questi animali (circa il 60%) sono suscettibili in modo riproducibile alla fibrillazione ventricolare fatale indotta dalla corsa sul tappeto rotante quando l'arteria circonflessa viene occlusa. Essi vengono poi rianimati tramite shock elettrico (defibrillazione)<sup>16</sup>. Questo modello è stato validato in studi sul potenziale antiaritmico dei betabloccanti<sup>18</sup>, gli unici farmaci, oltre agli acidi grassi omega-3, in grado al momento attuale di prevenire la morte improvvisa<sup>19,20</sup>. Negli animali selezionati per la suscettibilità alla fibrillazione ventricolare, l'infusione endovenosa di un'emulsione di omega-3 concentrati subito prima dell'induzione dell'ischemia da esercizio fisico previene quasi completamente la fibrillazione ventricolare fatale<sup>21</sup>. Lo stesso avviene infondendo le forme pure dei singoli acidi omega-3 – EPA, DHA e acido alfa-linolenico<sup>22</sup>.

## Evidenze cliniche degli effetti antiaritmici degli acidi grassi omega-3

L'accumularsi di conoscenze sui potenziali vantaggi per la salute degli acidi grassi omega-3 ha sollecitato, nello stesso periodo, la realizzazione di studi clinici

di intervento su pazienti con malattie cardiovascolari. La maggior parte di tali studi si è concentrata su pazienti sopravvissuti ad un infarto miocardico acuto, essendo il rischio di un evento ischemico (infarto miocardico non fatale o morte per eventi cardiovascolari) molto maggiore in una popolazione di pazienti con pregresso infarto miocardico. Tre importanti studi clinici, il DART, il Lyon Diet Heart Study e il GISSI-Prevenzione, hanno uno dopo l'altro suffragato l'ipotesi della validità clinica degli acidi grassi omega-3 nella prevenzione delle aritmie responsabili della morte improvvisa. Inoltre, una serie di risultati positivi sono stati ottenuti da analisi retrospettive di studi clinici realizzati per altri motivi, di piccoli studi non controllati, e di studi su endpoint surrogati della morte improvvisa.

**Analisi retrospettive.** Nel 1995, uno studio caso-controllo ha dimostrato una proporzionalità inversa fra il consumo di pesce (ed i livelli plasmatici di EPA) e la morte cardiaca improvvisa, suggerendo un legame di causalità<sup>23</sup>.

Nel 1998, un'analisi retrospettiva dei dati del Physicians' Health Study ha riportato una riduzione del 52% del rischio di morte improvvisa in soggetti sani che introducono almeno un pasto a settimana a base di pesce<sup>24</sup>.

**Studi prospettici. Lo studio DART.** Nel 1989, Burr et al.<sup>25</sup> hanno pubblicato i risultati di uno studio di intervento randomizzato e multifattoriale (Diet and Reinfarction Trial, DART) in più di 2000 soggetti maschi scozzesi con un episodio recente di infarto miocardico acuto. Tre tipi di interventi dietetici sono stati messi a confronto nel corso dei 2 anni dello studio: 1) una riduzione del consumo di grassi; 2) un aumento del consumo di fibre; 3) un aumento del consumo di pesce grasso, in quantità pari almeno a due pasti a settimana. Ai soggetti distribuiti nel terzo gruppo e intolleranti al pesce veniva permesso di assumere capsule di olio di pesce. Alla fine del periodo di osservazione, i soggetti randomizzati ad un aumento del consumo di pesce mostrarono una significativa riduzione della mortalità (del 29%) rispetto agli altri gruppi<sup>25</sup>. Tale effetto dipendeva interamente da una riduzione della mortalità per malattia coronarica. Nello studio non era previsto il computo delle morti aritmiche. Non essendo però risultata alcuna riduzione nel numero di nuovi infarti, l'effetto venne attribuito ad una riduzione delle morti da eventi coronarici, ed essenzialmente alle morti per aritmia, che corrispondono a circa il 50-60% di quelle che si verificano entro 1 ora dopo l'infarto (prima che compaia la necrosi miocardica), e che sono generalmente attribuite prevalentemente allo sviluppo di aritmie ventricolari fatali<sup>26</sup>.

*Il Lyon Diet Heart Study.* Un altro studio di prevenzione secondaria è stato pubblicato nel 1994 da de Lorgeril et al.<sup>27</sup>. Si tratta di uno prospettico randomiz-

zato a singolo cieco di prevenzione secondaria, che ha confrontato l'effetto della dieta mediterranea, ricca in acido alfa-linolenico, con una normale dieta controllata postinfarto. I 302 soggetti che hanno seguito la dieta mediterranea hanno avuto un'impressionante riduzione (del 70%) di mortalità e morbidità totale, comprendente anche una forte riduzione delle morti improvvise (8 nel gruppo di controllo, 0 in quello sperimentale). La componente dietetica attiva in questo studio è difficile da identificare, a causa delle complesse differenze fra le diete oggetto di indagine. Fra queste spiccano un aumento nel consumo di carboidrati complessi, di frutta e verdura (ricchi di antiossidanti), di alcool (in gran parte derivato dal vino rosso), e di acidi grassi omega-3 (soprattutto acido alfa-linolenico). Per questi ultimi, è stato rilevato il loro aumento nei fosfolipidi plasmatici nel gruppo allocato alla dieta mediterranea, suggerendo che essi possono essere almeno in parte messi in relazione con i benefici osservati.

È stato fatto notare come, sia nello studio DART che nel Lyon Diet Heart Study, le curve di sopravvivenza divergono già nelle prime settimane o entro pochi mesi dall'inizio degli interventi. Ciò è in contrasto con i 2 o più anni che sono necessari nella maggior parte degli studi di riduzione del colesterolo, affinché la stessa divergenza venga osservata<sup>28-32</sup>. Questo è possibilmente in relazione con la precocità di insorgenza degli effetti degli acidi grassi omega-3 sulla mortalità.

**Lo Studio Indiano.** Nello Studio Indiano (Indian Experiment of Infarct Survival), un piccolo numero di pazienti (n = 122) è stato randomizzato a tre regimi dietetici che prevedevano la somministrazione di 1.08 g/die di oli di pesce, la somministrazione di olio di mostarda (ricco in acido alfa-linolenico, 2.9 g/die), o un placebo. Dopo 1 anno, gli eventi cardiaci erano ridotti nel gruppo degli oli di pesce e dell'olio di mostarda, ma solo il primo aveva una diminuzione significativa (p < 0.05) delle morti per eventi cardiaci e per aritmie rispetto ai controlli<sup>33</sup>.

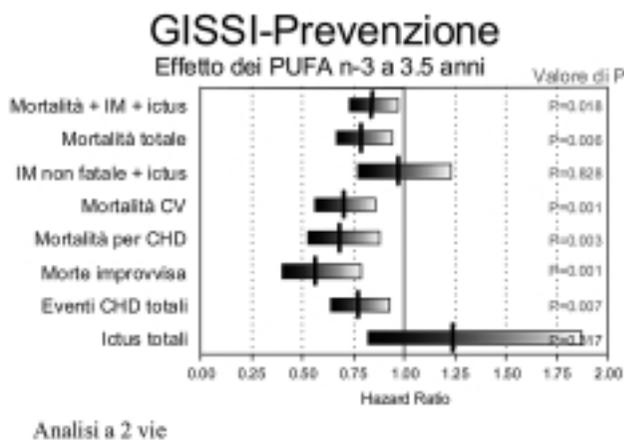
**Lo studio GISSI-Prevenzione.** In questo studio, 11 324 pazienti sopravvissuti ad un recente infarto miocardico sono stati distribuiti in gruppi con supplementazione dietetica di acidi grassi omega-3 (n = 2836), vitamina E (n = 2830), entrambi i supplementi (n = 2830) o nessun supplemento (controllo n = 2828) per 3.5 anni. L'endpoint combinato principale di valutazione dell'efficacia comprendeva morte, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale. Le analisi secondo il principio dell'intento a trattare (*intention-to-treat*) sono state fatte secondo un disegno fattoriale (due variabili, analisi a due vie) e sui trattamenti singoli (quattro variabili, analisi a quattro vie). La supplementazione con acidi grassi omega-3, in capsule da 1.0 g contenenti un concentrato all'85% di esteri etilici di acidi grassi derivati da oli di pesce, ha ridotto significativamente

l'endpoint primario del 10% secondo l'analisi a due variabili o del 15% secondo l'analisi a quattro variabili. Il trattamento ha abbassato il rischio relativo di morte del 14% (analisi a due variabili) o del 20% (analisi a quattro variabili), e la morte cardiovascolare del 17% (analisi a due variabili) o del 30% (analisi a quattro variabili). Per quanto non fossero state inizialmente previste come endpoint, le morti improvvise per cause cardiache sono risultate diminuite del 45% (analisi a quattro variabili). Nessun risultato significativo è stato trovato per la supplementazione con vitamina E (300 mg/die). Quindi il trattamento con acidi grassi polinsaturi omega-3 ha diminuito, in 3.5 anni, la componente cardiaca della mortalità nell'endpoint primario. La diminuzione della mortalità è risultata dipendere per il 20% dalla riduzione delle morti totali, per il 30% dalla riduzione delle morti per cause cardiovascolari e per il 45% dalla riduzione delle morti improvvise (Fig. 2)<sup>1</sup>.

Un confronto fra le differenti caratteristiche degli studi descritti è riportato nella tabella I<sup>1,25,27,33</sup>.

Lo studio GISSI-Prevenzione ha fatto sì che le potenzialità benefiche degli acidi grassi omega-3 quali agenti antiaritmici, note precedentemente solo ad un ristretto gruppo di scienziati, venissero apprezzate anche dai cardiologi. Ciò è dovuto a diversi motivi:

- il Gruppo GISSI in passato aveva dato un contributo fondamentale alla pratica cardiologica dimostrando l'importanza della trombolisi durante l'infarto miocardico<sup>34</sup>, realizzando un primo confronto fra l'efficacia della streptochinasi e dell'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante<sup>35</sup> e dimostrando l'importanza a lungo termine degli ACE-inibitori<sup>36</sup>. Il Gruppo è un'organizzazione non a scopo di lucro dei cardiologi ospedalieri italiani, diffusa in tutto il territorio nazionale e strutturata in una rete di collaborazioni. Tale organizzazione ha permesso di realizzare, a basso costo e su larga scala, studi clinici randomizzati, allo scopo di in-



**Figura 2.** Effetti degli acidi grassi omega-3 su uno degli endpoint primari (mortalità totale, infarto e ictus non fatale) e su altri endpoint secondari nello studio GISSI-Prevenzione. CHD = cardiopatia ischemica; CV = cardiovascolare; IM = infarto miocardico; PUFA = acidi grassi polinsaturi. Da The GISSI-Prevenzione Investigators<sup>1</sup>, modificata.

**Tabella I.** Caratteristiche dei principali studi prospettici sulla prevenzione secondaria dell'infarto miocardico con acidi grassi omega-3.

Studio	Trattamenti	Criteri di reclutamento	N. pazienti	Follow-up	Endpoint	Risultati principali
DART <sup>25</sup>	1) Riduzione dell'assunzione di grassi 2) Aumento dell'assunzione di acidi grassi dal pesce 3) Aumento dell'assunzione di fibre cereali 4) Gruppo di controllo: placebo	IMA età < 70 anni, stabilità clinica	2033	2 anni	Mortalità totale, morte per CI, infarto non fatale	L'assunzione di pesci grassi riduce la mortalità cardiovascolare e totale
Lyon Diet Heart Study <sup>27</sup>	1) Dieta mediterranea ricca di acido alfa-linolenico 2) Controllo: normale dieta prudente postinfarto	IMA età < 70 anni, stabilità clinica	605	27 mesi	Morte cardiaca, infarto non fatale, morte non cardiaca, morte	La dieta mediterranea riduce: 1) la mortalità totale e cardiaca 2) la ricorrenza di infarto
Indian Experiment of Infarct Survival <sup>33</sup>	1) Olio di pesce 2) Olio di mostarda 3) Gruppo di controllo: placebo	IMA	406	1 anno	Morte cardiaca, eventi cardiaci totali, morte per aritmia	L'olio di pesce riduce la mortalità cardiaca e per aritmia
GISSI-Prevenzione <sup>1</sup>	1) Acidi grassi omega-3 850 mg/die 2) Vitamina E 300 mg/die 3) Acidi grassi omega-3 + vitamina E 4) Gruppo di controllo: placebo	IMA	11 324	3.5 anni	Morte + infarto non fatale + ictus, infarto non fatale + ictus	Il trattamento farmacologico con omega-3 riduce: 1) morte + infarto non fatale + ictus 2) morte cardiovascolare + infarto non fatale + ictus 3) morte improvvisa (non un endpoint primario)

CI = cardiopatia ischemica; IMA = infarto miocardico acuto.

dagare problemi clinici rilevanti per la comunità dei cardiologi, attraverso progetti nazionali e indipendentemente dalle industrie farmaceutiche. Benché queste siano state invitate a contribuire finanziariamente a studi che riguardassero una terapia farmacologica, esse non hanno avuto un ruolo diretto nella scelta del tipo di pazienti, del disegno sperimentale o nell'analisi dei risultati;

- contrariamente al DART<sup>25</sup> e al Lyon Diet Heart Study<sup>27</sup>, lo studio GISSI-Prevenzione ha valutato l'efficacia clinica di una sola componente dietetica, gli acidi grassi omega-3, fra le molte possibili contenute nel pesce che potevano spiegare i risultati dello studio DART, e fra il numero ancora maggiore di componenti della dieta mediterranea potenzialmente in grado di spiegare i risultati del Lyon Diet Heart Study;

- il GISSI-Prevenzione è superiore rispetto agli studi precedenti sugli acidi grassi omega-3 in termini di numerosità del campione, durata del follow-up, e in quanto basato sull'utilizzo di una preparazione di omega-3 estremamente concentrata;

- molti studi hanno riportato effetti benefici di una dieta a base di pesce nella cardiopatia ischemica<sup>24,25,37-39</sup>. Questo ha portato alla convinzione che il massimo beneficio si ottenesse con un pasto di pesce grasso la settimana, e senza benefici ulteriori associati ad un consumo maggiore<sup>24,39</sup>. Lo studio prospettico GISSI-Prevenzione suggerisce che queste indicazioni, basate su dati retrospettivi, non sono affidabili. Infatti, all'inizio dello studio, il 73% dei soggetti dei quattro gruppi sperimentali già mangiava pesce una o più volte la settimana. Alla fine dei 42 mesi di studio la percentuale era salita all'87%. Nonostante l'alto livello basale di assunzione di pesce, l'aggiunta delle capsule contenenti acidi grassi omega-3 (1 al giorno) ha determinato gli effetti benefici riportati<sup>40</sup>;

- lo studio GISSI-Prevenzione è uno studio di prevenzione secondaria nel quale i pazienti sono stati sottoposti alle migliori cure attualmente a disposizione, in larga parte con aspirina, betabloccanti, ACE-inibitori e ipocolesterolemizzanti<sup>1</sup>. La significativa riduzione della mortalità osservata dal GISSI-Prevenzione in una popolazione con un rischio relativamente basso e trattata seguendo i più aggiornati protocolli terapeutici, indica che gli omega-3 agiscono ad un livello diverso dalle altre terapie correntemente in uso, rispetto alle quali apportano un ulteriore beneficio.

### Possibili meccanismi

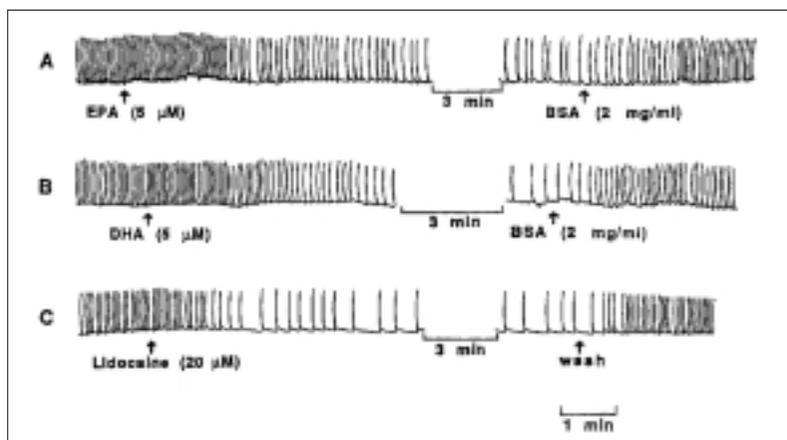
Il concetto che gli omega-3 possano essere efficaci agenti antiaritmici, in grado di prevenire le aritmie ventricolari che sono la causa principale delle morti cardiache improvvise, è supportato da una serie di evidenze sperimentali *in vitro*. Tali evidenze verranno qui brevemente riassunte. Per una revisione più completa, vedasi Leaf et al.<sup>41</sup>.

**Modelli sperimentali: cardiomiociti in coltura.** Le colture di cardiomiociti di ratti neonati sono un utile modello per lo studio *in vitro* delle cellule contrattili. Le cellule vengono separate tramite digestione enzimatica e seminate su vetrini per l'osservazione al microscopio; dal secondo giorno di coltura esse crescono in gruppi composti da un numero variabile da poche ad alcune centinaia di cellule aderenti al vetrino. Ogni gruppo, in cui le cellule sono connesse fra loro da giunzioni di tipo occludente (*tight junctions*), si contrae ritmicamente e in modo sincronizzato<sup>42</sup>. L'andamento delle contrazioni (ampiezza e velocità) può essere registrato tramite un rilevatore di margini (*edge monitor*). In questo modello le aritmie possono essere indotte da una varietà di molecole note come induttori di fibrillazioni ventricolari fatali nell'uomo. Fra queste, elevate concentrazioni di calcio extracellulare, concentrazioni tossiche di ouabaina (che riproduce la tossicità della digitale), lo stimolante beta-adrenergico isoproterenolo, la liso-fosfatidil-colina, il trombossano A<sub>2</sub> e lo ionoforo del calcio A23187; queste ultime due molecole agiscono aumentando le concentrazioni intracellulari di calcio. L'aggiunta di acidi grassi polinsaturi in genere al mezzo di coltura, in concentrazioni micromolari (quali si raggiungono con il cibo o con le supplementazioni), è in grado di prevenire le aritmie cardiache. Tra gli acidi grassi polinsaturi, tuttavia, gli omega-3 risultano sempre antiaritmici<sup>42</sup>. Gli acidi grassi omega-6 possono esserlo quando viene bloccata la ciclossigenasi, in quanto prostaglandine e trombossano, i prodotti della metabolizzazione dell'acido arachidonico da parte della ciclossigenasi, sono aritmogenici. In accordo con questa interpretazione sono i risultati di McLennan<sup>15</sup>, che ha riportato come gli oli vegetali, ricchi di acidi grassi omega-6, siano solo parzialmente antiaritmici. La rimozione degli acidi grassi dal sistema, aggiungendo albumina delipidata che lega gli acidi gras-

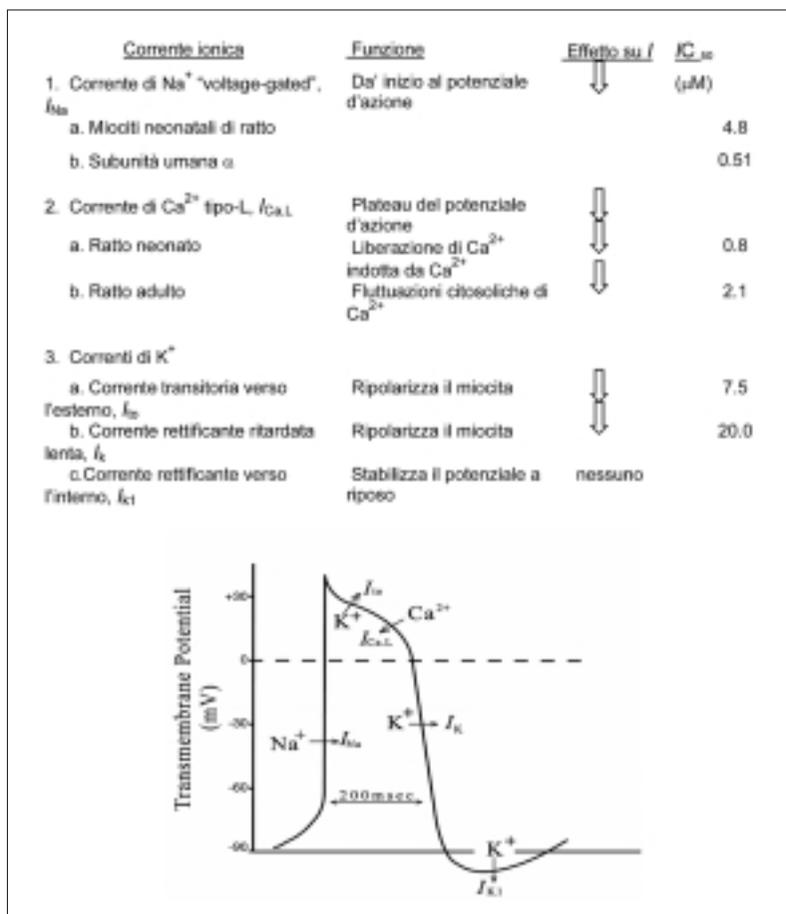
si liberi, determina la totale abrogazione degli effetti antiaritmici. Un esempio di questi esperimenti è mostrato in figura 3<sup>41</sup>. Le caratteristiche strutturali necessarie per l'effetto antiaritmico degli acidi grassi omega-3 *in vitro* sono una lunga catena acilica con due o più doppi legami (C=C) e la presenza di un gruppo carbossilico terminale. Inoltre gli acidi grassi devono essere presenti in forma libera<sup>43</sup>.

**Effetti degli acidi grassi polinsaturi sulle correnti ioniche di membrana.** La prevenzione delle aritmie *in vitro* da parte degli acidi grassi omega-3 può essere spiegata da una complessa modulazione della conduttanza dei canali ionici nella membrana plasmatica delle cellule cardiache. È noto che il potenziale d'azione dei cardiomiociti dipende dal complesso delle interazioni che risulta dall'attivazione e inattivazione dei canali del sodio, del potassio e del calcio (Fig. 4)<sup>44-52</sup>.

In generale, gli acidi grassi polinsaturi causano una lieve iperpolarizzazione della membrana plasmatica, con aumento della differenza di potenziale diastolico transmembranario, spostando la soglia per l'apertura dei canali del sodio verso un valore di potenziale più positivo. Ne consegue che è necessaria una maggiore stimolazione (del 40-50%) per indurre il potenziale d'azione. Viene inoltre prolungata di circa 3 volte la fase 4, il periodo refrattario del ciclo cardiaco. Questo effetto a sua volta contribuisce ad aumentare la resistenza del cuore alle aritmie letali. L'aumento del valore di ampiezza del minimo stimolo depolarizzante indica un effetto sulla conduttanza del sodio. In effetti, gli acidi grassi polinsaturi inibiscono le correnti di sodio in modo concentrazione-dipendente, con una IC<sub>50</sub> (*inhibiting concentration*<sub>50</sub>, la concentrazione che inibisce l'effetto del 50%), di circa 5 μM nei cardiomiociti di ratto neonato<sup>53</sup>, e con un valore ancora infe-



**Figura 3.** Effetti degli acidi grassi omega-3 sull'azione proaritmica degli ioni calcio e del glicoside cardiaco ouabaina su cardiomiociti di ratto in coltura. Entrambi gli agenti inducono contrazione e fibrillazione dei cardiomiociti. Quando l'acido eicosapentaenoico (EPA) viene somministrato prima del calcio e dell'ouabaina, si osserva un rallentamento del ritmo delle contrazioni e la prevenzione delle fibrillazioni (A e B). Quando sia calcio che ouabaina vengono aggiunti al superfusato, si produce una violenta aritmia che viene terminata con la somministrazione di EPA (C). La rimozione dell'acido grasso libero dalle colture di miociti, tramite l'aggiunta di albumina bovina (BSA) delipidata provoca l'immediata ripresa dell'aritmia. DHA = acido decosaesaenoico. Da Leaf et al.<sup>41</sup>, modificata.



**Figura 4.** Effetti degli acidi grassi omega-3 sulle correnti ioniche nelle membrane dei cardiomiociti. In assenza di uno stimolo depolarizzante, il potenziale di membrana cellulare, o potenziale di riposo, è di -95/-50 mV (negativo rispetto all'esterno). I sistemi principali che permettono tale potenziale sono la maggiore conduttanza transmembranaria del potassio rispetto al sodio e la pompa elettrogenica Na/K-ATPasi che, espellendo tre ioni sodio contro due ioni potassio, produce una corrente netta di cariche positive verso l'esterno. Il potenziale intracellulare negativo inoltre è determinato dalla presenza di proteine con una carica netta negativa, incapaci di attraversare la membrana<sup>44</sup>. Nel tessuto specializzato che determina l'automatismo cardiaco, il potenziale di riposo è instabile, subendo una lenta depolarizzazione diastolica fino ad arrivare a valori di -40 mV. La depolarizzazione diastolica è il risultato della sovrapposizione sequenziale di diverse correnti. La prima fase (corrispondente alla prima parte della diastole) è caratterizzata da una riduzione progressiva della conduttanza del potassio, determinata dalla chiusura dei relativi canali<sup>45</sup>; nella fase tardiva (la seconda parte della diastole), si instaura la corrente di calcio dei canali T<sup>46</sup>. Un contributo viene dato anche dalle correnti note come  $I_f$  (funny currents) caratterizzate dal passaggio contemporaneo di sodio e di potassio. La prima fase del potenziale d'azione, corrispondente alla fase 0<sup>47,48</sup>, è caratterizzata da un'elevata velocità di depolarizzazione ( $V_{max}$ ). Questa fase è dominata dalle correnti rapide del sodio ( $I_{Na}$ ), che danno inizio e propagano il potenziale d'azione, attraverso le fibre di conduzione di His-Purkinje, al miocardio atriale e ventricolare. Tali correnti si propagano attraverso i canali voltaggio-dipendenti per il sodio. Nel nodo seno-atriale e nelle cellule del nodo atrioventricolare il potenziale d'azione parte lentamente, con una  $V_{max}$  minore, ed è caratterizzato dalla prevalenza delle correnti di calcio ( $I_{Ca}$ ) attraverso i canali di tipo L, piuttosto che da  $I_{Na}$ <sup>49</sup>. Nei cardiomiociti ventricolari la ripolarizzazione attraversa tre fasi: una fase di ripolarizzazione rapida (fase 1), una fase di plateau (fase 2), e una fase tardiva di ripolarizzazione lenta (fase 3). La prima fase è dovuta alla rapida inattivazione dei canali del sodio e ad una corrente in entrata di cloro ( $I_{Cl}$ ), che produce un aumento transitorio della conduttanza di membrana al Cl. Nel nodo seno-atriale e nelle cellule del nodo atrioventricolare la ripolarizzazione rapida è assente, sostituita da un lento processo di ripolarizzazione con lenta  $V_{max}$  dovuto all'inattivazione dei canali del calcio di tipo L<sup>50</sup>. Quando il potenziale di membrana arriva al valore di 0/-20 mV, il processo di ripolarizzazione rapida si interrompe, e inizia la fase di plateau (fase 2). Ciò è dovuto a due meccanismi: l'apertura dei canali lenti del calcio, per cui gli ioni calcio entrano nella cellula seguendo il loro gradiente di concentrazione, e la diminuzione della permeabilità della membrana al potassio, cui segue l'arresto della ripolarizzazione. Alla fine del plateau, nel miocardio specifico (a risposta lenta), inizia la fase tardiva di ripolarizzazione lenta (fase 3), caratterizzata dall'inattivazione della  $I_{Ca}$  e dall'ingresso del potassio ( $I_K$ )<sup>51</sup>. Il riquadro superiore mostra gli effetti documentati sperimentalmente degli acidi grassi omega-3 sulle correnti ioniche. Da Leaf<sup>52</sup>, modificata.

riore in una linea embrionale umana in cui è stata indotta l'espressione transitoria di hH1 $\alpha$ , la subunità alfa del canale del sodio umano<sup>54</sup>. L'inibizione avviene quasi immediatamente dopo la somministrazione delle molecole ai cardiomiociti. Gli acidi grassi, a concentrazioni micromolari, causano un notevole spostamento voltaggio-dipendente (da 10 a 20 mV) del potenziale di inattivazione allo stato stazionario ( $V_{1/2}$ ), verso un valore di maggiore iperpolarizzazione<sup>55</sup>. L'effetto è ristretto apparentemente al canale inattivato. Gli omega-

3 accelerano inoltre la transizione dallo stato di riposo a quello inattivato, e ritardano il recupero dallo stato inattivato. In accordo con queste osservazioni, gli omega-3 risultano avere una maggiore affinità per i canali del sodio sia nello stato inattivato che nello stato di riposo, chiuso ma attivabile. Il risultato è che, per indurre il potenziale d'azione, è necessario uno stimolo più ampio che in condizioni di controllo. Questi effetti possono essere importanti nel miocardio ischemico. Nelle zone colpite da ischemia si verifica una parziale

depolarizzazione delle membrane dei cardiomiociti, causata dallo stato disfunzionale della Na/K-ATPasi e dall'aumento del potassio extracellulare. Se un ulteriore stimolo depolarizzante cade fuori dalla fase di refrattarietà, può innescarsi un'aritmia. In presenza di acidi grassi omega-3, l'iperpolarizzazione delle membrane renderebbe più difficile l'induzione di una depolarizzazione. Inoltre i canali del sodio si trovano più facilmente nello stato inattivato (piuttosto che in quello di riposo chiuso, ma attivabile), contribuendo a diminuire le probabilità di depolarizzazioni aritmogeniche.

Gli acidi grassi omega-3 influiscono anche sulla risposta delle cellule cardiache all'eccessiva concentrazione citosolica di calcio, un'altra condizione aritmogenica che si verifica nei casi di eccesso di calcio, come l'intossicazione da digitale. Nei cardiomiociti di ratto neonato, ad esempio, gli acidi grassi omega-3 prevengono le aritmie indotte da ouabaina o da liso-fosfatidil-colina, molecola per la quale si ipotizza un ruolo di mediatore chimico endogeno dell'ischemia miocardica<sup>56,57</sup>. La misurazione contemporanea della concentrazione intracellulare di calcio (con il tracciante fluorescente Fura-2) e della contrazione dei cardiomiociti mostra che un picco di concentrazione di calcio citosolico libero precede la contrazione di circa 50 ms. Il trattamento con acidi grassi omega-3 riduce leggermente la concentrazione media di calcio nel tempo. Inoltre, gli acidi grassi omega-3 sembrano diminuire le fluttuazioni della concentrazione del calcio citosolico prima della contrazione<sup>58-60</sup>. Tali fluttuazioni possono indurre postpotenziali, a loro volta collegati alle aritmie; quindi una loro diminuzione potrebbe ridurre la probabilità di generare aritmie fatali. Questi effetti degli acidi grassi omega-3 sul calcio libero riflettono cambiamenti nelle correnti di calcio. Tecniche di *patch-clamp* su cellule intere e di imaging del calcio al microscopio confocale hanno dimostrato effetti sui canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo L, sugli eventi elementari di liberazione di calcio reticolare, e sulle variazioni transitorie di concentrazione intracellulare. Gli acidi grassi omega-3 determinano un'inibizione rapida e reversibile delle correnti di calcio legate ai canali di tipo L (sensibili alle diidropiridine), a concentrazioni intorno a 1  $\mu\text{M}$ <sup>59</sup>. Ciò determina una riduzione della liberazione del calcio dal reticolo sarcoplasmatico. Apparentemente, l'accoppiamento fra calcio libero intracellulare e l'ulteriore liberazione dal reticolo sarcoplasmatico, indotta dalla sensibilizzazione dei recettori rianodinici per l'eccesso di calcio, non è modificato dagli omega-3. Per una revisione dettagliata di tali effetti, vedasi Leaf et al.<sup>41</sup>.

Altri ricercatori hanno riportato un effetto inibitorio degli acidi grassi omega-3 sull'attività della Ca<sup>2+</sup>-ATPasi sarcoplasmatica<sup>58</sup>, o un effetto di stimolazione della Ca<sup>2+</sup>-ATPasi microsomiale<sup>12</sup>, entrambi i quali tenderebbero a ridurre le fluttuazioni del calcio citosolico e potrebbero quindi contribuire ad un'azione antiaritmica.

### Effetti antiaritmici degli acidi grassi omega-3 su endpoint surrogati della morte improvvisa

Abbiamo discusso le evidenze attualmente disponibili sulla riduzione della mortalità da parte degli acidi grassi omega-3 e i dati sperimentali, ottenuti in modelli animali e *in vitro*, per interpretarne gli effetti antiaritmici. In effetti, che vi sia un effetto antiaritmico specificamente nella prevenzione della morte improvvisa è ancora da dimostrare. Una prova indiretta a favore di questa ipotesi viene da uno studio di popolazione caso-controllo condotto su 334 pazienti con arresto cardiaco primario e 493 controlli<sup>23</sup>. In questo studio, l'assunzione giornaliera di acidi grassi omega-3, corrispondente ad un pasto di pesce grasso alla settimana, era associata ad una significativa riduzione (del 50%) del rischio di arresto cardiaco primario.

Gli effetti antiaritmici degli acidi grassi omega-3 sono stati indagati nell'uomo su endpoint surrogati della morte improvvisa. Un ovvio endpoint di tale tipo è costituito dagli eventi aritmici non letali, quali le contrazioni ventricolari premature, rilevate tramite monitoraggio continuo dell'elettrocardiogramma di superficie (Holter). La scelta di soggetti con tali anomalie per indagare il potenziale degli acidi grassi omega-3 quali agenti antiaritmici è basata sul fatto che il verificarsi di contrazioni ventricolari premature frequenti e complesse e di tachicardie ventricolari si associa al rischio di fibrillazioni ventricolari potenzialmente letali, sia in assenza<sup>61</sup> che dopo trombolisi<sup>62</sup>. Dei due piccoli studi clinici di questo tipo realizzati, uno ha riportato una tendenza alla riduzione<sup>63</sup> e uno la significativa diminuzione di contrazioni ventricolari premature<sup>64</sup>. In quest'ultimo studio, 34 pazienti con una buona funzione ventricolare sinistra e frequenti contrazioni ventricolari premature, in assenza di altre aritmie potenzialmente letali, sono stati trattati con un totale di 2.4 g/die di omega-3 per 16 settimane, mentre altri 34 pazienti hanno ricevuto olio di girasole (ricco di acido linoleico) come controllo. Il monitoraggio Holter per 24 ore è stato eseguito all'inizio e alla fine dello studio. Le contrazioni ventricolari premature sono diminuite del 48% nel gruppo trattato con oli di pesce e del 25% nel gruppo trattato con placebo. La percentuale di pazienti con una diminuzione clinicamente rilevante delle contrazioni ventricolari premature (> 70%) era più alta nel gruppo trattato con oli di pesce che in quello trattato con placebo (44 vs 15%,  $p < 0.05$ )<sup>64</sup>.

La validità degli studi sulla riduzione delle contrazioni ventricolari premature al fine di avere indicazioni su eventuali effetti positivi sulla morte improvvisa o sull'arresto cardiaco è comunque criticabile. Un chiaro esempio della dissociabilità dei due endpoint è stato fornito dal Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST), nel quale si è esaminata l'ipotesi che gli agenti che riducono la frequenza delle extrasistoli o di altre aritmie rilevabili al monitoraggio Holter, riducano anche la mortalità<sup>65</sup>. Contrariamente alle attese, due di

questi farmaci, gli agenti di classe I flecainide e moricizina, hanno in realtà aumentato la mortalità in pazienti con cardiopatia ischemica<sup>65</sup>.

Un altro endpoint surrogato di eventi aritmici in cui gli acidi grassi omega-3 sono stati sperimentati è rappresentato dalla variabilità della frequenza cardiaca. Una bassa variabilità della frequenza cardiaca è un potente predittore della mortalità totale, della morte improvvisa e degli eventi aritmici in pazienti dopo infarto miocardico acuto<sup>66-70</sup> e nei soggetti sani<sup>71</sup>. In un recente Consensus Report su tale predittore è stato affermato che, grazie alla sua stabilità e all'assenza di effetto placebo, la variabilità della frequenza cardiaca giornaliera può essere un marcatore ideale per la scelta di terapie di intervento<sup>69</sup>. I betabloccanti, la cui capacità di ridurre la mortalità dopo infarto miocardico è stata più volte dimostrata<sup>72</sup>, aumentano in modo chiaro la variabilità della frequenza cardiaca<sup>73-77</sup>. In una serie di studi, Christensen et al. hanno dimostrato l'effetto degli acidi grassi omega-3 sulla variabilità della frequenza cardiaca nell'uomo. Inizialmente questi autori hanno documentato, in 55 pazienti infartuati con disfunzione ventricolare sinistra, una relazione diretta fra l'abitudine al consumo di pesce (ed i relativi livelli di omega-3 nelle membrane delle piastrine) e la variabilità della frequenza cardiaca, espressa come deviazione standard dell'intervallo RR in un monitoraggio Holter di 24 ore<sup>78</sup>. In uno studio successivo, il trattamento randomizzato degli stessi pazienti con acidi grassi omega-3 (4.3 g di EPA e DHA) o placebo ha indotto un aumento significativo della variabilità della frequenza cardiaca<sup>79</sup>. Christensen et al.<sup>80</sup> hanno inoltre studiato un altro gruppo di pazienti ad alto rischio di aritmie ventricolari, pazienti affetti da insufficienza renale cronica in dialisi. Questi pazienti hanno una variabilità della frequenza cardiaca inferiore rispetto ai pazienti infartuati con disfunzione ventricolare sinistra<sup>81</sup>. I soggetti con la maggiore variabilità erano anche quelli con il più alto contenuto di acidi grassi omega-3 nelle membrane cellulari<sup>80</sup>. Inoltre, gli omega-3 sembrano in grado di aumentare la variabilità della frequenza cardiaca anche in soggetti sani<sup>82</sup>.

Come possiamo interpretare l'effetto degli acidi grassi omega-3 sulla variabilità della frequenza cardiaca nel contesto degli studi di meccanismo d'azione realizzati fino ad oggi? Se gli effetti dimostrati sulle correnti di sodio e sui canali del calcio di tipo L (vedi sopra) fossero presenti anche nelle cellule pacemaker del miocardio di conduzione, l'effetto bradicardico sarebbe facilmente spiegabile. È interessante notare come anche la frequenza cardiaca è un predittore di mortalità in differenti tipologie di pazienti con problemi cardiaci<sup>66-68,78,83,84</sup>, e dà contributo alla previsione degli eventi fatali non chiaramente indipendente dalla variabilità della frequenza cardiaca. Sulla base degli studi sulle correnti ioniche e della dimostrazione di efficacia degli omega-3 nel modello canino di morte improvvisa, ci si potrebbe aspettare da parte degli acidi grassi omega-3 uno spostamento dell'equilibrio del sistema nervoso

autonomo verso una minore attività simpatica e una maggiore attività vagale. Così come per i betabloccanti, l'effetto bradicardico che si osserva in presenza di acidi grassi omega-3 potrebbe anche determinare un aumento della variabilità della frequenza cardiaca. È stato suggerito che gli effetti frequenza-indipendenti di un farmaco sulla variabilità della frequenza cardiaca stessa possano essere valutati esprimendo la variabilità (ad esempio la deviazione standard degli intervalli RR) dopo correzione per la frequenza cardiaca, come percentuale dell'intervallo RR medio (cioè come coefficiente di variazione), dimostrando un eventuale effetto su questo parametro "corretto"<sup>77</sup>. Tali correzioni non sono ancora state realizzate o riportate nel caso degli omega-3. Un futuro indirizzo di ricerca è quindi in questa direzione.

### Indicazioni per il futuro

Una serie dunque di differenti linee di evidenza concorda nell'indicare una forte potenzialità degli acidi grassi omega-3 quali agenti in grado di prevenire le aritmie ventricolari fatali. Questa ipotesi, al momento supportata da studi retrospettivi caso-controllo, da una quantità di studi *in vitro* e su modelli animali, e da studi prospettici (non ancora diretti a valutare specificamente l'ipotesi antiaritmica), è attualmente in corso di valutazione in almeno tre grandi studi clinici, condotti su pazienti con impianto di defibrillatori intracardiaci. In questi pazienti, che hanno un alto rischio di sviluppare aritmie ventricolari fatali, i defibrillatori intracardiaci possono impedire l'insorgere di episodi fatali di tachicardia o fibrillazione ventricolare. Questi apparecchi sono inoltre in grado di registrare il numero e le caratteristiche di ogni episodio aritmico, su una popolazione che appare ideale per valutare formalmente l'ipotesi. È anche interessante rilevare come il migliore studio attualmente realizzato sugli omega-3 e sulla mortalità, il GISSI-Prevenzione, sia stato effettuato deliberatamente su una popolazione con un infarto miocardico recente senza evidente disfunzione ventricolare sinistra. Quando il GISSI-Prevenzione è stato ideato, le ipotesi principali da valutare erano state scelte in base alle proprietà antiaterogeniche e antitrombotiche degli omega-3, all'epoca ritenute prevalenti. In questa prospettiva, l'inclusione di pazienti con minori probabilità di morte causata dalla progressione dell'aterosclerosi o da trombosi coronarica avrebbe diminuito la capacità dello studio di rivelare un effetto dovuto al trattamento. Retrospectivamente, l'inclusione nel GISSI-Prevenzione di soggetti con rischio relativamente basso ha probabilmente determinato una sottostima della differenza fra il gruppo trattato e il gruppo di controllo. Il Gruppo GISSI sta quindi ora programmando un nuovo studio, disegnato specificamente per valutare l'ipotesi di una riduzione della mortalità in soggetti con scompenso cardiaco, che sono a maggiore rischio di morte per aritmia.

## Implicazioni cliniche degli effetti antiaritmici degli acidi grassi omega-3

Gli acidi grassi omega-3 hanno fatto parte dell'alimentazione umana per 2-4 milioni di anni, durante i quali i nostri geni si sono adattati ad una dieta principalmente di cacciatori e raccoglitori<sup>7</sup>; presenti costantemente durante tutto questo lungo periodo di adattamento, essi si sono dimostrati estremamente sicuri. La morte cardiaca improvvisa, determinata in gran parte da fibrillazione ventricolare, è la causa di circa 250 000-300 000 morti ogni anno negli Stati Uniti<sup>26</sup>. La maggior parte dei pazienti con una sindrome coronarica acuta muore prima di arrivare in ospedale, e nella maggioranza dei casi ciò è dovuto ad un'aritmia ventricolare maligna<sup>85,86</sup>. Per questo motivo la prevenzione della mortalità preospedaliera, in pazienti colpiti da episodi di ischemia acuta, è un obiettivo importante della cardiologia, e dovrebbe venire affrontato con strategie miranti anche a ridurre il peso totale delle malattie cardiovascolari. Tra esse, gli acidi grassi omega-3 stanno trovando una posizione unica per il loro peculiare meccanismo d'azione e gli effetti benefici a largo spettro, uno soltanto dei quali appare essere l'effetto antiaritmico. Inoltre, grazie alla loro sicurezza e agli effetti di prevenzione della morte improvvisa verosimilmente anche in soggetti non precedentemente identificati come pazienti con malattie cardiovascolari, i benefici degli acidi grassi omega-3 potrebbero risultare superiori a quelli attesi per la sola prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica.

### Riassunto

Gli acidi grassi polinsaturi omega-3 sono risultati efficaci nel ridurre la mortalità cardiovascolare nel recente studio GISSI-Prevenzione. In un'analisi *post-hoc* di questo studio, un effetto importante appare la riduzione della morte cardiaca improvvisa. L'ipotesi che la riduzione della morte improvvisa si verifici per l'esistenza di effetti antiaritmici di preparati a base di acidi grassi omega-3 è suffragata da studi su preparati cellulari e nell'animale da esperimento. Alcuni studi di intervento precedenti al GISSI-Prevenzione, e diverse analisi retrospettive di studi epidemiologici in cui erano state registrate variabili nutrizionali connesse con l'introduzione alimentare di acidi grassi omega-3 pure contribuiscono a supportare tale ipotesi. Questa rassegna ha lo scopo di rivedere criticamente tali evidenze e di indicare le strade per la sua ulteriore validazione.

**Parole chiave:** Acidi grassi n-3; Aritmie; Morte cardiaca improvvisa.

### Ringraziamenti

Gli autori ringraziano la Dr.ssa Antonella Zampolli per l'aiuto redazionale.

## Bibliografia

1. The GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
2. Voss A, Reinhart M, Sankarappa S, Sprecher H. The metabolism of 7,10,13,16,19-docosapentaenoic acid to 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid in rat liver is independent of a 4-desaturase. *J Biol Chem* 1991; 266: 19995-20000.
3. De Caterina R, Endres S, Kristensen S, Schmidt E. n-3 Fatty acids and renal diseases. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 397-415.
4. De Caterina R, Kristensen S, Schmidt E. Fish oil and vascular disease. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1992.
5. De Caterina R, Endres S, Kristensen S, Schmidt E. n-3 Fatty acids and vascular disease. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1993.
6. Kristensen S, Endres S, De Caterina R, Schmidt E. n-3 Fatty acids: prevention and treatment in vascular disease. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1995.
7. Leaf A, Weber P. A new era for the science in nutrition. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 1048-53.
8. Murnaghan MF. Effect of fatty acids on the ventricular arrhythmia threshold in the isolated heart of the rabbit. *Br J Pharmacol* 1981; 73: 909-15.
9. McLennan P, Abeywardena M, Charnock J. Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion. *Am Heart J* 1988; 116: 709-17.
10. Hock C, Beck L, Bodine L, Reibel D. Influence of dietary n-3 fatty acids on myocardial ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* 1990; 259: H1518-H1526.
11. Yang B, Saldeen G, Bryant L, Nichols W, Mehta J. Dietary fish oil supplementation attenuates myocardial dysfunction and injury in isolated rat hearts. *J Nutr* 1993; 123: 2067-74.
12. Kinoshita I, Kazuyuki I, Nishida-Naki M, Hirota H, Otsuj S. Antiarrhythmic effects of eicosapentaenoic acid during myocardial infarction: enhanced cardiac myocardial  $Ca^{2+}$ - $Mg^{2+}$ -ATPase activity. *Jpn Circ J* 1994; 58: 903-12.
13. Anderson K, Du XJ, Sinclair A, Woodcock E, Dart A. Dietary fish oil prevents reperfusion inositol(1,4,5)P<sub>3</sub> release in rat heart: possible antiarrhythmic mechanism. *Am J Physiol* 1996; 271: H1483-H1490.
14. McLennan P, Bridle Y, Abeywardena M, Charnock J. Dietary lipid modulation of ventricular fibrillation threshold in the marmoset monkey. *Am Heart J* 1992; 123: 1555-61.
15. McLennan P. Relative effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on cardiac arrhythmias in rats. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 207-12.
16. Billman G, Hallaq H, Leaf A. Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by omega 3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4427-30.
17. Billman G, Schwartz P, Stone H. Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation* 1982; 66: 874-80.
18. Schwartz P. Do animal models have clinical value? *Am J Cardiol* 1998; 81: 14D-20D.
19. Teo K, Yusuf S, Furberg C. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993; 270: 1589-95.
20. Yusuf S, Venkatesh G, Teo K. Critical review of the approaches to the prevention of sudden death. *Am J Cardiol* 1993; 72: 51F-58F.
21. Billman G, Kang J, Leaf A. Prevention of ischemia-induced sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 1997; 32: 1161-8.

22. Billman G, Kang J, Leaf A. Prevention of ischemia-induced cardiac sudden death by pure n-3 polyunsaturated fatty acids. *Circulation* 1999; 99: 2452-7.
23. Siscovick D, Raghunathan T, King I, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995; 274: 1363-7.
24. Albert C, Hennekens C, O'Donnell C, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-8.
25. Burr M, Fehily A, Gilbert J, 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.
26. American Heart Association. Heart and stroke facts: 1997 statistical supplement Dallas. Dallas, TX: American Heart Association, 1997.
27. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-9.
28. The Lipid Research Clinics Primary Prevention Trial results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-64.
29. Sacks F, Pfeffer M, Moye A, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
30. Sheperd J, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. The West of Scotland Coronary Prevention Study: a trial of cholesterol reduction in Scottish men. *Am J Cardiol* 1995; 76: 113C-117C.
31. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
32. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995; 345: 1274-5.
33. Singh R, Niaz M, Sharma J, 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.
34. Marchioli R, Bomba E, Tognoni G. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering in prevention of coronary heart disease. GISSI-Prevenzione Investigators. *Lancet* 1996; 347: 467-9.
35. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12 490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
36. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
37. Kromhout D, Bosschieter E, De Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205-9.
38. Dolecek T. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200: 177-82.
39. Ascherio A, Rimm E, Stampfer M, Giovannucci E, Willett W. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995; 332: 977-82.
40. Leaf A, De Caterina R, von Schacky C. The GISSI-Prevenzione trial. (letter) *ISSFAL Newsletter* 2000; 7: 2-3.
41. Leaf A, Kang J, Xiao YF, Billman G, Voskuyl R. The antiarrhythmic and anticonvulsant effects of dietary n-3 fatty acids. *J Membr Biol* 1999; 172: 1-11.
42. Kang J, Leaf A. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on the concentration of neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9886-90.
43. Kang J, Leaf A. Prevention and termination of arrhythmias induced by lysophosphatidyl choline and acylcarnitine in neonatal rat cardiac myocytes by free omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Pharmacol* 1996; 297: 97-106.
44. Ravens U, Wettwer E, Ohler A, Amos G, Mewes T. Electrophysiology of ion channels of the heart. *Fundam Clin Pharmacol* 1996; 10: 321-8.
45. Taglialatela M, Kirsch GE, VanDongen AM, et al. Gating currents from a delayed rectifier K<sup>+</sup> channel with altered pore structure and function. *Biophys J* 1992; 62: 34-6.
46. Vassort G, Alvarez J. Cardiac T-type calcium current: pharmacology and roles in cardiac tissues. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 376-93.
47. Whalley D, Wendt D, Grant A. Basic concepts in cellular cardiac electrophysiology: Part I: Ion channels, membrane currents, and the action potential. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 1556-74.
48. Grant A. Evolving concepts of cardiac sodium channel function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1990; 1: 53-60.
49. Cohen N, Lederer W. Calcium current in single human cardiac myocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4: 422-8.
50. Irisawa H, Hagiwara N. Ionic current in sinoatrial node cells. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2: 531-6.
51. Delmar M. Role of potassium currents on cell excitability in cardiac ventricular myocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992; 3: 474-80.
52. Leaf A. How n-3 fatty acids prevent cardiac arrhythmias. *CVD/Lipid Dialog* 1998; 8: 1-7.
53. Xiao YF, Kang J, Morgan J, Leaf A. Blocking effects of polyunsaturated fatty acids on Na<sup>+</sup> channels of neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 11000-4.
54. Xiao YF, Wright S, Wang G, Morgan J, Leaf A. Fatty acids suppress voltage-gated Na<sup>+</sup> currents in HEK293t cells transfected with the alpha-subunit of the human cardiac Na<sup>+</sup> channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2680-5.
55. Bendahhou S, Cummins T, Agnew W. Mechanism of modulation of the voltage-gated skeletal and cardiac muscle sodium channels by fatty acids. *Am J Physiol* 1997; 272 (Part 1): C592-C600.
56. Corr P, Gross R, Sobel B. Amphipathic metabolites and membrane dysfunction in ischemic myocardium. *Circ Res* 1984; 55: 135-54.
57. Curtis M, Pugsley M, Walker M. Endogenous chemical mediators of ventricular arrhythmias in ischemic heart disease. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 703-14.
58. Swanson J, Lokesh B, Kinsella J. Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup>-ATPase of mouse cardiac sarcoplasmic reticulum is affected by membrane n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acid content. *J Nutr* 1989; 119: 364-72.
59. Xiao YF, Gomez A, Morgan J, Lederer W, Leaf A. Suppression of voltage-gated L-type Ca<sup>2+</sup> currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4182-7.
60. Hallaq H, Smith T, Leaf A. Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels of hearts cells by fish oil fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1760-4.
61. Bigger J Jr, Fleiss J, Kleiger R, Miller P, Rolnitzky L, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. The rela-

- tionship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 250-8.
62. Maggioni A, Zuanetti G, Franzosi M, et al, on behalf of GISSI-2 Investigators. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993; 87: 312-22.
  63. Christensen J, Gustenhoff P, Ejlersen E. n-3 Fatty acids and ventricular extrasystoles in patients with ventricular arrhythmias. *Nutr Res* 1995; 15: 1-8.
  64. Sellmayer A, Witzgall H, Lorenz R, Weber P. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1996; 76: 974-88.
  65. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomised trial of arrhythmias suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
  66. Kleiger R, Miller J, Bigger J Jr, Moss A, for the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
  67. Farrell T, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 687-97.
  68. Hartikainen J, Malik M, Staunton A, Poloniecki J, Camm J. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 296-304.
  69. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
  70. La Rovere M, Bigger J Jr, Marcus F, Mortara A, Schwartz P. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
  71. Molgaard H, Sorensen K, Bjerregaard P. Attenuated 24-h heart rate variability in apparently healthy subjects, subsequently suffering sudden cardiac death. *Clin Auton Res* 1991; 1: 233-7.
  72. Waldo A, Camm A, deRuyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent or remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol*. *Lancet* 1996; 348: 7-12.
  73. Burger A, Kamalesh M. Effect of beta-adrenergic blocker therapy on the circadian rhythm of heart rate variability in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 83: 596-8.
  74. Iacoviello L, Massari F, De Laura D, et al. Influence of hydrophilic and lipophilic beta-blockers on heart rate, ventricular repolarization and their interrelationships in normal subjects. *Ital Heart J* 2000; 1: 331-5.
  75. Lin J, Chan H, Du C, et al. Long-term beta-blocker therapy improves autonomic nervous regulation in advanced congestive heart failure: a longitudinal heart rate variability study. *Am Heart J* 1999; 137: 658-65.
  76. Weber F, Schneider H, von Arnim T, Urbaszek W. Heart rate variability and ischaemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 38-50.
  77. Vaile J, Fletcher J, Al-Ani M, et al. Use of opposing reflex stimuli and heart rate variability to examine the effects of lipophilic and hydrophilic beta-blockers on human cardiac vagal control. *Clin Sci (Lond)* 1999; 97: 585-93.
  78. Christensen J, Gustenhoff P, Korup E, et al. Fish consumption, n-3 fatty acids in cell membrane and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1671-3.
  79. Christensen J, 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.
  80. Christensen J, Aaroe J, Knudsen N, et al. Heart rate variability and n-3 fatty acids in patients with chronic renal failure - a pilot study. *Clin Nephrol* 1998; 49: 102-6.
  81. Gruppo Emodialisi e Patologie Cardiovascolari. Multicentre, cross-sectional study of ventricular arrhythmias in chronically haemodialysed patients. *Lancet* 1988; 2: 305-9.
  82. Christensen J, Christensen M, Dyerberg J, Schmidt E. Heart rate variability and fatty acid content of blood cell membranes: a dose-response study with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 331-7.
  83. Barron H, Viskin S. Autonomic markers and prediction of cardiac death after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 461-2.
  84. Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F, et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J* 1998; 19: F19-F26.
  85. Myerburg R, Kessler K, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1187-97.
  86. Myerburg R, Kessler K, Castellanos A. Sudden cardiac death: structure, function and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85 (Suppl 1): 2-10.