

PUFA n-3 nella prevenzione della morte improvvisa

Flavio Doni, Antoine Kheir, Margherita Manfredi

Unità Operativa di Cardiologia e Unità Coronarica
Poliniclinico San Pietro - Ponte San Pietro (BG)

Riassunto

Esistono numerose evidenze sul ruolo protettivo dei PUFA n-3 nella prevenzione della morte improvvisa nei pazienti ischemici. Queste molecole posseggono caratteristiche che permettono loro di interagire con tutte le condizioni aritmogene che rendono possibile gli eventi aritmici maligni alla base della morte improvvisa ischemica. Allo stato attuale appare consigliabile somministrare un supplemento di PUFA n-3 in tutti i pazienti con cardiopatia ischemica e una dieta con almeno un pasto di pesce grasso alla settimana nella popolazione generale.

Summary

Observational and trial data have accumulated to support the hypothesis that increased consumption of the long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid found in fish, especially eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, lower the risk of dying from coronary heart disease.

Interest has focused on the anti-arrhythmic properties of these fatty acids. Various experiments reported plausible cellular mechanisms for the anti-arrhythmic effects, including modulation of sodium, potassium and calcium channels.

N-3 fatty acids might also have favourable actions on heart rate variability, and therefore could be exerting anti-arrhythmic actions through effects on the autonomic nervous system.

We are aware of the limitations of the research paradigms used to examine the effects of PUFA n-3, that are not generalizable. Anyway data at our disposition clearly show that dietary intake of modest amounts of n.3 PUFAs from seafood (the equivalent of 1 to 2 fatty fish meals a week) in the population and low-dose n-3 PUFA supplementation (850 mg/day of EPA/DHA) in patients with a prior myocardial infarction are low-cost, low-risk intervention.

Parole chiave: Acidi grassi ω 3, Morte improvvisa

Key words: PUFA n-3, Sudden death

Ogni anno, in Italia, circa 40.000 persone muoiono in modo improvviso. Si tratta di un numero di decessi decisamente elevato, soprattutto se lo paragoniamo con le morti per incidenti della strada, 8.000 ogni anno, che tanto impatto in termini mediatici e legislativi sono in grado di suscitare.

La strada per poter ridurre in modo adeguato la evenienza di morte improvvisa è ancora lunga. Un significativo contributo è sicuramente stato fornito dai defibrillatori impiantabili, che hanno mostrato una efficacia preventiva molto elevata. Il problema è che il costo di questi dispositivi ne rende economicamente giustificato l'impiego in quei soggetti che presentino un profilo tale da renderli ad alto rischio di morte improvvisa.

Purtroppo il numero di questi soggetti rappresenta una percentuale ridotta della intera popolazione che

va incontro a morte improvvisa, e che non presenta un rischio prevedibile così elevato da giustificare un impianto indiscriminato di defibrillatori. Si rende allora necessaria una strategia preventiva che associ bassi costi applicativi a risultati accettabili.

Nella stragrande maggioranza dei casi, la morte improvvisa è determinata da una aritmia ventricolare minacciosa, un evento che appare il risultato del sovrapporsi di almeno tre condizioni: un circuito di rientro, per sostenere la aritmia, un trigger per innescarla, una modulazione simpato-vagale che renda possibile la interazione tra i primi due elementi.

Un intervento che voglia essere sufficientemente efficace deve puntare ad interagire con tutte e tre queste condizioni. Non a caso gli interventi farmacologici, sin qui rivelatisi in grado di ridurre significativamente la evenienza di morte improvvisa, sono



quelli realizzati con terapie quali i beta bloccanti e l'amiodarone, attivi su molteplici parametri vulnerabili della aritmia ventricolare maligna. Questa caratteristica appare essere posseduta anche dagli acidi grassi poliinsaturi a catena lunga PUFA (Poly-Unsaturated Fatty Acids) n-3, acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA), che si sono da qualche tempo dimostrati in grado di prevenire efficacemente la comparsa di morte improvvisa. Identificati inizialmente, a seguito di studi epidemiologici sugli Inuit della Groenlandia, come molecole in grado di prevenire la cardiopatia ischemica, i PUFA n-3 hanno progressivamente visto indebolirsi questo ruolo, sostituito da una dimostrata efficacia antiaritmica.

Nel 1990 Hock e coll.¹ osservarono come, in una popolazione di ratti, una dieta di un mese ricca in PUFA n-3, riducesse marcatamente la comparsa di aritmie ventricolari minacciose dopo induzione di ischemia acuta.

Nel 1999 Billman e coll.² verificarono, nel cane, la possibilità di interrompere tachicardie ventricolari sostenute con la somministrazione endovenosa di PUFA n-3. È stato infine dimostrato, in uno studio pilota in pazienti con defibrillatore³, come un pretrattamento con PUFA n-3 riduca del 50% la inducibilità di aritmie ventricolari minacciose.

Accanto a questi studi sperimentali, sono stati realizzati diversi studi osservazionali e clinici che hanno confermato il ruolo antiaritmico dei PUFA n-3.

Lo studio DART⁴ ha mostrato come, in una popolazione di pazienti con pregresso infarto miocardico, una dieta ricca in PUFA n-3, rispetto a una ricca in fibrati e ad una povera in grassi saturi, riduce la mortalità del 29% a due anni, soprattutto attraverso una riduzione della morte improvvisa.

Lo studio GISSI-Prevenzione⁵ ha dimostrato come una dieta con PUFA n-3 riduca del 45% a 3,5 anni la morte improvvisa nel postinfarto. Una osservazione importante fu la rapidità del raggiungimento dell'effetto protettivo, che appariva garantito già dopo quattro mesi di trattamento.

Qualche anno dopo queste osservazioni sono state confermate, in uno studio di prevenzione primaria, lo US Physician Health Study⁶, con la evidenza di una corrispondenza inversa tra rischio di morte improvvisa e consumo e livelli plasmatici di PUFA n-3. Lo studio ha in particolare dimostrato come l'effetto antiaritmico di EPA e DHA non sia dose dipendente, ma riveli un effetto soglia per assunzio-

ni giornaliere di poco meno di un grammo.

Una metanalisi⁷ su 11 studi, effettuata nel 2002, ha dimostrato una riduzione del rischio di morte improvvisa, determinata dai PUFA n-3 del 30%.

Infine un recentissimo lavoro del gruppo di Harvard⁸ ha ulteriormente confermato questi dati, evidenziando, ad un follow up di 14 anni su una popolazione in prevenzione primaria, una riduzione del 35% di morte improvvisa nei soggetti che assumevano più di 250 mg di PUFA n-3 al dì.

Alla luce di queste osservazioni sperimentali e cliniche appare interessante verificare come l'efficace ruolo antiaritmico di queste molecole si ricollegli alla loro capacità di agire su tutte quelle condizioni che avevamo identificato come fondamentali per rendere possibile la comparsa di una aritmia ventricolare minacciosa. Innanzitutto i PUFA n-3, modulando la risposta infiammatoria, limitano la liberazione di radicali liberi, contrastando così la estensione dell'area infartuale. Ne deriva un più contenuto rimodellamento e quindi una limitata dilatazione intracavitaria. Ricordando la equazione che schematicamente descrive la lunghezza d'onda di un circuito di rientro, $velocità\ di\ conduzione \times periodo\ refrattario = L$, si comprende come tutte le condizioni che riducono la dilatazione ventricolare riducono la grandezza L, e quindi limitano la possibilità di mantenimento di un circuito che abbia determinate caratteristiche di conduzione e refrattarietà. Oltre ad agire favorevolmente sulla possibile formazione di un circuito di rientro, i PUFA n-3 appaiono interagire anche con i possibili trigger⁹.

Queste molecole posseggono innanzitutto una azione di blocco dei canali del sodio, che appare molto più pronunciata in quelle condizioni di parziale depolarizzazione cellulare, quali quelle indotte dalla ischemia, e che appaiono particolarmente favorevoli alla genesi di aritmie mediate dai canali del sodio. In altre parole i PUFA n-3 sono particolarmente efficaci proprio in quelle condizioni di elettrofisiologia cellulare nelle quali la loro azione è più benefica. EPA e DHA sono anche caratterizzati da una attività di modulazione dei canali del calcio che, in situazioni ischemiche, favoriscono correnti in fase 3, potenzialmente in grado di determinare aritmie da postpotenziali.

L'effetto protettivo dei PUFA n-3 nei confronti di queste aritmie in fase 3 è legato anche alla loro capacità di contrastare gli effetti della ischemia sulle correnti Ito. Queste correnti condizionano la durata

del potenziale d'azione. Il loro blocco, determinato dalla ischemia, determina un allungamento dello stesso, una condizione che aumenta la probabilità che le correnti da postpotenziali inducano aritmie sostenute. I PUFA n-3 quindi proteggono dalla comparsa di aritmie trigger sia contrastando la genesi dei postpotenziali, sia evitando che un blocco dei canali Ito allunghi il potenziale d'azione.

L'ultima azione protettiva antiaritmica di EPA e DHA riguarda la loro ampiamente dimostrata azione di modulazione della bilancia simpato-vagale in senso antiaritmico¹⁰. Numerosi studi in letteratura hanno infatti dimostrato come queste molecole influenzino favorevolmente gli indici di variabilità della frequenza cardiaca.

Gli studi sin qui prodotti sul ruolo protettivo dei

PUFA n-3 nei confronti della morte improvvisa presentano sicuramente alcune limitazioni, riguardando prevalentemente popolazioni maschili e in prevenzione secondaria. Ulteriori approfondimenti sono sicuramente necessari per meglio definire il ruolo protettivo di queste molecole.

Alla luce dei dati che abbiamo già a disposizione appare comunque possibile formulare le seguenti conclusioni:

- almeno un pasto di pesce grasso alla settimana riduce il rischio di morte improvvisa nella popolazione generale;
- 850 mg di PUFA n-3 al giorno riducono il rischio di morte improvvisa nel postinfarto.

Bibliografia

1. Hock Ce et al. Influence of dietary n-3 fatty acids on myocardial ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* 1990;259:H1518-H1526.
2. Billman Ge et al. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999; 99:2452-2457.
3. Schrepf R et al. Immediate effects of n.3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 2004; 363: 1441-1442.
4. Burr ML et al. Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1998; 2:757-761.
5. GISSI Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acid and vitamin E after myocardial infarction:

results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354:447-455.

6. Albert CM et al. Blood long-chain n-3 fatty acids and risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346:1113-1118.
7. Bucher HC et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112:298-304.
8. Mozaffarian D et al. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005; 111: 157-164.
9. Kang JX et al. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. Recent studies. *Circulation* 1996; 94:1774-1780.
10. Christensen Jh et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial. *Br Med J* 1996; 312:677-678.