

Effetti della supplementazione con acidi grassi omega-3 in pazienti diabetici: lo studio ASCEND.

Fonti: *N Engl J Med.* 2018 Oct 18;379(16):1540-1550.

Molteplici studi osservazionali hanno dimostrato che elevati livelli di assunzione dietetica di acidi grassi polinsaturi omega-3 (principalmente eicosapentaenoico – EPA – e docosaesaenoico - DHA) sono associati ad una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari in pazienti con elevato profilo di rischio o in prevenzione secondaria. Tuttavia i trial randomizzati che hanno testato l'effetto della supplementazione di acidi grassi omega-3 hanno portato a risultati contrastanti, e meta-analisi di questi trial non hanno dimostrato un consistente beneficio prognostico.

Dall'obiettivo di far luce su questo scenario nasce lo studio ASCEND, presentato al recente Congresso annuale della Società Europea di Cardiologia e contestualmente pubblicato sulla rivista *New England Journal of Medicine*. Lo studio ha arruolato 15.480 pazienti con diabete mellito di qualsiasi tipo, senza storia nota di patologia cardiovascolare aterosclerotica, randomizzati a ricevere un trattamento con 1 g/die di acidi grassi n-3 o placebo. L'endpoint primario, costituito da un composito di infarto miocardico non fatale, ictus, attacco ischemico transitorio (TIA) o morte per cause vascolari, ad un follow-up medio di 7.4 anni si è verificato in 689 pazienti (8.9%) del gruppo trattato con acidi grassi n-3 e in 712 dei soggetti assegnati a placebo (9.2%); tale differenza non è risultata statisticamente significativa (Hazard Ratio 0.97; 95% CI: 0.87-1.08; p=0.55). Analizzando le singole componenti dell'endpoint primario, non sono emerse differenze significative tra i due gruppi. L'analisi per sottogruppi, e la "landmark analysis" eseguita a diverse estensioni del follow-up, non hanno evidenziato alcuna differenza significativa, e non si è evidenziata interazione con il trattamento con aspirina.

Tali risultati non supporterebbero quindi l'utilizzo di una supplementazione di acidi grassi omega-3 in prevenzione primaria in soggetti diabetici, come invece suggerito da diverse linee guida internazionali, e si pongono in contrasto rispetto ad altri trial clinici, probabilmente per i diversi criteri di inclusione. In effetti lo studio REDUCE-IT, recentemente pubblicato, ha randomizzato 8,179 pazienti con ipertrigliceridemia e a rischio cardiovascolare elevato (diagnosi di un precedente evento cardiovascolare maggiore o di diabete mellito associato ad uno o più fattori di rischio) ad assumere 4 g di EPA al giorno o placebo, evidenziando nel gruppo trattato con EPA una riduzione statisticamente significativa del rischio relativo, e quantitativamente e clinicamente importante, di circa il 25%, dell'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile). Allo stesso modo lo studio GISSI-Prevenzione, aveva precedentemente dimostrato un beneficio della supplementazione di omega-3 in termini di riduzione di morte, infarto miocardico e stroke, in pazienti con recente infarto miocardico. In quel caso si trattava però di uno studio in aperto, in cui i controlli non assumevano placebo. Per converso, lo studio giapponese JELIS, che aveva utilizzato EPA purificato, pure aveva dato esiti significativi. Potrebbe essere stata la selezione di popolazioni a rischio cardiovascolare molto elevato con alti livelli di trigliceridi ad aver permesso di evidenziare un beneficio in termini di efficacia nel REDUCE-IT rispetto all'ASCEND? Questo non sembra essere il caso, considerando che nel REDUCE-IT la riduzione degli eventi si è verificata indipendentemente dai livelli di partenza dei trigliceridi e dell'entità della riduzione. Una spiegazione – secondo noi improbabile – potrebbe essere stata nell'uso di EPA piuttosto che di EPA+DHA nel REDUCE-IT. Più probabilmente, l'effetto nel REDUCE-IT è dovuto alla maggiore dose utilizzata, in un'epoca in cui molti altri trattamenti competitivi – come le statine e i farmaci antitrombotici – hanno di molto ridotto il rischio residuo. Restiamo in attesa dei risultati del trial VITAL, che sta testando un'ampissima popolazione, di oltre 25,000 soggetti, in prevenzione primaria, randomizzati a ricevere supplementazione di vitamina D e/o acidi grassi omega-3 (840 mg/die). Tale studio costituirà un'ulteriore tassello alle nostre conoscenze, ma verosimilmente per il basso dosaggio scelto e per il basso profilo di rischio dei pazienti inclusi, lascerà ancora insoluto il dibattito in atto ed i buchi di conoscenza in quest'ambito.