

Deep In



CARDIOMETABOLISMO



Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on fibrosis, endothelial function and myocardial performance, in ischemic heart failure patients

Effetti degli acidi grassi polinsaturi omega-3 su fibrosi, funzione endoteliale e performance miocardica in pazienti con insufficienza cardiaca ischemica

Gli autori

E. Oikonomou, G. Vogiatzi, D. Karlis, G. Siasos, C. Chrysohoou, T. Zografos, G. Lazaros, S. Tsalamandris, K. Mourouzis, G. Georgiopoulos, M. Toutouza, D. Tousoulis

Publicato in *Clin Nutr* 2018 May 3. pii: S0261-5614(18)30168-7.

Background 1/2



L'insufficienza cardiaca (HF) è una condizione che colpisce l'1-2% della popolazione adulta nel mondo e, nonostante i progressi nella gestione della coronaropatia, l'**eziologia ischemica rimane la causa più frequente di HF** con frazione di eiezione ridotta.

Si stima che, anche in presenza di un trattamento ottimale con le terapie farmacologiche raccomandate, oltre il 20% dei **pazienti con HF** sia destinato a **ospedalizzazione** e a **mortalità cardiovascolare**.

Lo studio GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca) ha dimostrato che il trattamento a lungo termine con 1 g/die di acidi grassi polinsaturi omega-3 (**PUFA omega-3**) **riduce la morbilità e la mortalità** in pazienti con HF cronica a eziologia ischemica e con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) <40%.

Background 2 / 2



I PUFA omega-3 sono **in grado di influenzare positivamente il sistema cardiovascolare** attraverso molteplici meccanismi, come l'alterazione dei canali ionici e delle proprietà di membrana, l'induzione di effetti antinfiammatori, la diminuzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, nonché il miglioramento della funzione endoteliale e di quella diastolica del ventricolo sinistro (LV).

C'è **carenza di prove**, tuttavia, **sui meccanismi fisiopatologici** alla base del miglioramento funzionale nei pazienti con scompenso cardiaco trattati con PUFA omega-3.

Obiettivo dello studio



Testare gli effetti a breve termine del trattamento con PUFA omega-3 sui livelli di ST2*, sulla funzione endoteliale e sulla performance sistolica e diastolica del ventricolo sinistro in pazienti con HF ischemica.

* Membro della famiglia del recettore dell'interleuchina-1, l'ST2 è espresso dalle cellule endoteliali e rappresenta un nuovo biomarcatore associato al rimodellamento cardiaco, al sovraccarico ventricolare e alla fibrosi.



Materiali e metodi 1/3

Disegno dello studio

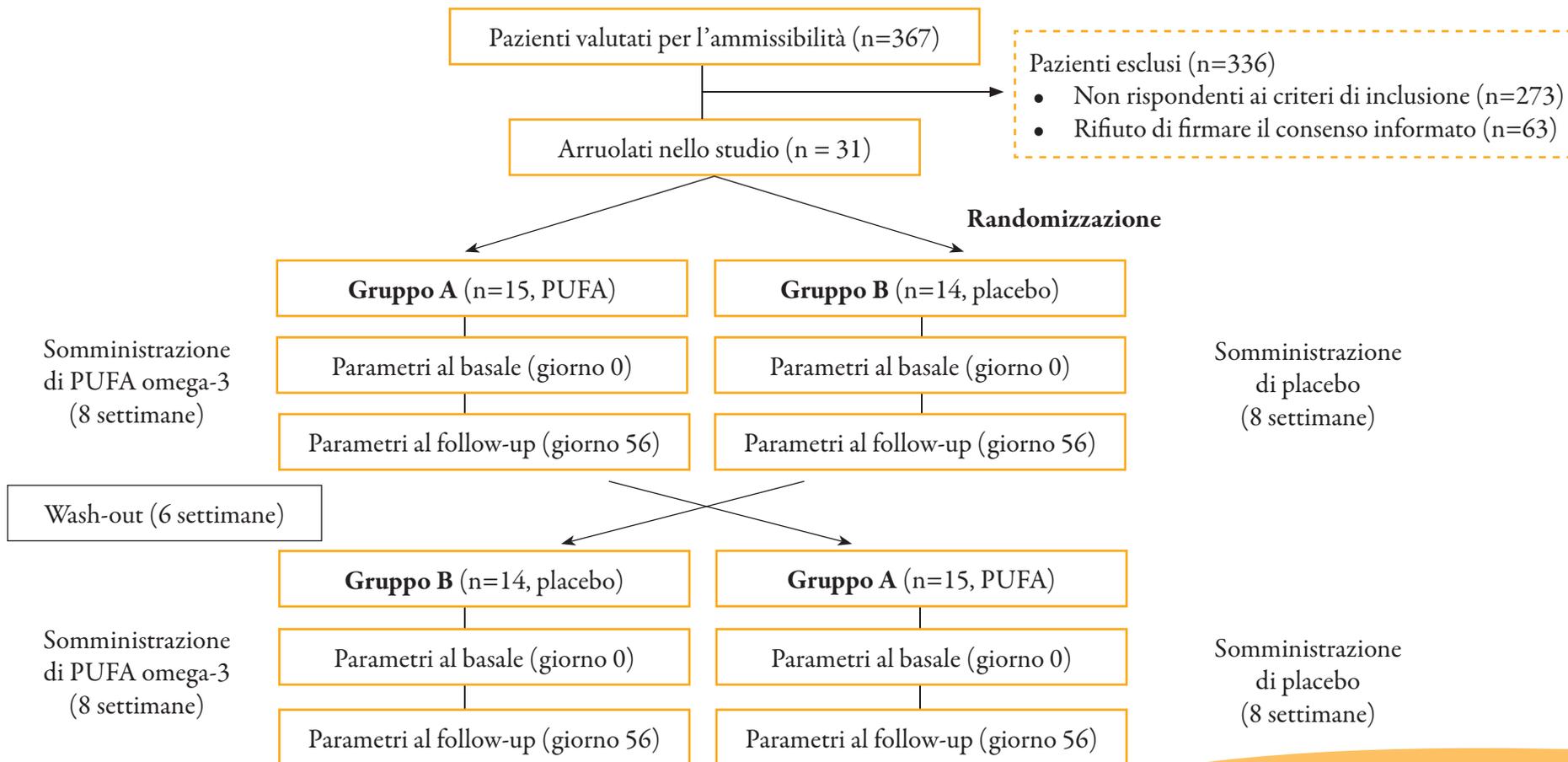
- ▶ Studio clinico in doppio cieco, placebo controllato, cross-over.
- ▶ Arruolamento di 31 pazienti stabili (età 18-80 anni) con HF cronica a eziologia ischemica e con LVEF <40%, trattati per almeno 6 mesi ai massimi dosaggi tollerati delle terapie attualmente raccomandate.
- ▶ Periodo: settembre 2014-marzo 2016.

Trattamento

- ▶ Randomizzazione in due gruppi:
 - **Gruppo A** (15 pazienti) ha ricevuto 2 g/die di PUFA omega-3 (46% EPA + 38% DHA) per un periodo di 8 settimane;
 - **Gruppo B** (16 pazienti) ha assunto, sempre per 8 settimane, un trattamento orale di placebo (olio di oliva), formulato in capsule, di aspetto identico al trattamento attivo.

Al termine delle 8 settimane (giorno 56), durante le quali sono state effettuate le valutazioni cliniche e di laboratorio di fine trattamento, è seguito un periodo di wash-out di 6 settimane, dopo il quale entrambi i gruppi sono stati incrociati a ricevere per altrettante 8 settimane il trattamento alternato di placebo (**Gruppo A**) o di 2 g di PUFA omega-3 (**Gruppo B**).

Materiali e metodi 2/3



Materiali e metodi 3/3



Endpoint

- ▶ Al basale e al termine delle 8 settimane di ciascun braccio e periodo di trattamento, sono stati misurati, tramite esami ecocardiografici e doppler 2D, i seguenti parametri:
 - la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF);
 - lo *strain* longitudinale globale del ventricolo sinistro (LVGLS), un indice di deformità miocardica;
 - il rapporto E/e' , un indice di pressione di riempimento ventricolare associato alla funzione diastolica.
- ▶ Sono state, inoltre, valutate agli stessi intervalli:
 - la funzione endoteliale, correlata alla dilatazione flusso-mediata;
 - la fibrosi miocardica, associata ai livelli sierici di ST2 solubile;
 - l'infiammazione, associata ai livelli sierici di proteina C reattiva altamente sensibile (hsCRP).

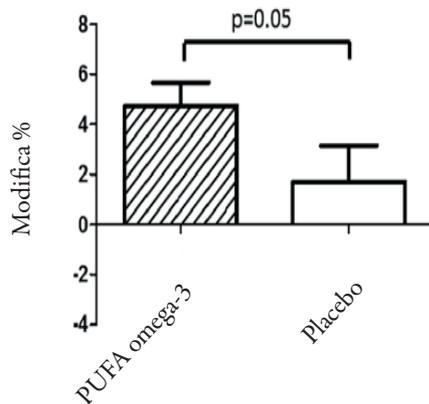
Risultati 1/3



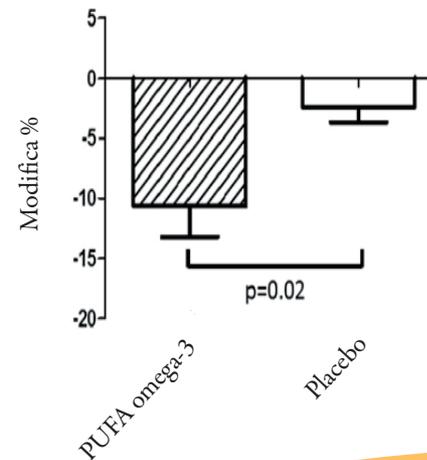
Al termine delle 8 settimane di ciascun periodo di trattamento, il braccio **PUFA omega-3** ha fatto registrare un **incremento percentuale statisticamente significativo della LVEF** rispetto al basale (4,7% vs. 1,7 del braccio di controllo) (A).

Analogamente, il braccio del trattamento attivo ha **ridotto in maniera significativa la percentuale dell'indice LVGLS** (-10,6%) rispetto al basale, a differenza del braccio placebo (-2,3%) (B).

A. Modifica percentuale della LVEF dopo 8 settimane di trattamento



B. Modifica percentuale della LVGLS dopo 8 settimane di trattamento



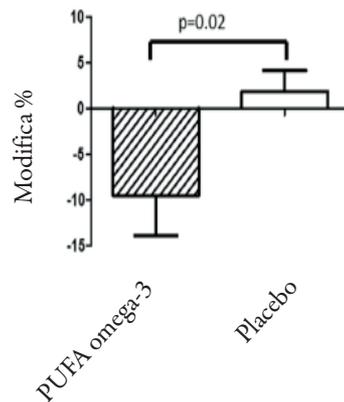
Risultati 2/3



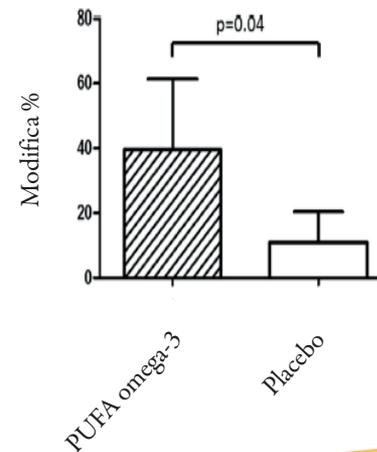
A differenza del braccio placebo, il gruppo **PUFA omega-3** ha fatto registrare a fine trattamento un **miglioramento significativo del rapporto E/e'** (-9,47% vs. 1,92%) (**C**).

Analogamente, il gruppo PUFA omega-3 ha fatto registrare a fine trattamento un **miglioramento significativo della dilatazione flusso-mediata** (44% vs. 11%) (**D**).

C. Modifica percentuale del rapporto E/e' dopo 8 settimane di trattamento



D. Modifica percentuale della dilatazione flusso-mediata dopo 8 settimane di trattamento

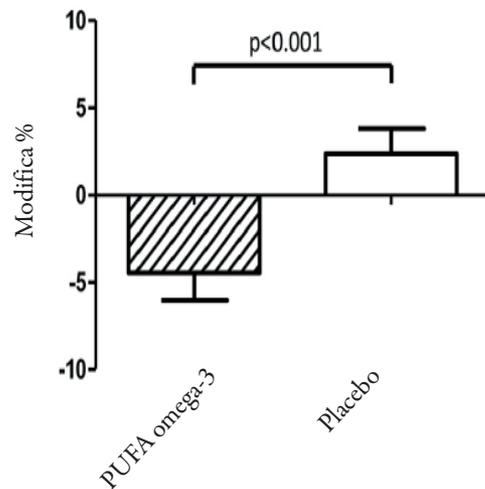


Risultati 3/3

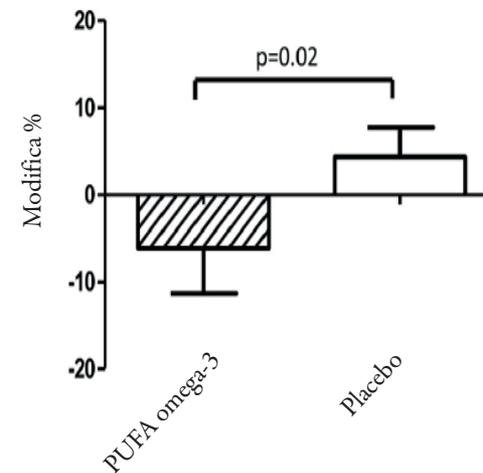


Infine, il gruppo **PUFA omega-3** ha fatto registrare a fine trattamento una **riduzione significativa della ST2** (-4,53% vs. 2,37% del braccio placebo) e **della hsCRP** (-6,13% vs. 4,35% del braccio placebo) (**E-F**).

E. Modifica percentuale dei livelli di ST2 dopo 8 settimane di trattamento



F. Modifica percentuale dei livelli di hsCRP dopo 8 settimane di trattamento



Conclusioni



Il trattamento additivo a breve termine con **PUFA omega-3** in pazienti stabili con HF a eziologia ischemica **ha migliorato la funzione endoteliale, lo stato infiammatorio e fibrotico del miocardio.**

Non meno importante, lo studio ha dimostrato un **miglioramento della performance sistolica e diastolica del LV**, sottolineando una correlazione significativa tra funzione endoteliale, fibrosi cardiaca e funzione del LV e suggerendo, di conseguenza, un'indicazione più ampia della terapia additiva degli omega-3 in pazienti stabili con HF a eziologia ischemica.

Se tali dati fossero confermati in studi di più ampia dimensione campionaria, la terapia con omega-3 potrebbe essere una valida opzione non solo per i pazienti sintomatici con HF – come suggerito dallo studio GISSI-HF – ma anche in quelli asintomatici, al fine di contenere il fenomeno avverso del rimodellamento cardiaco.

