

Deep In



**CARDIOMETABOLISMO**



# Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus

---

Effetti degli acidi grassi omega-3 sul diabete mellito

---

*Gli autori*

The ASCEND Study Collaborative Group

---

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

# Background



Secondo una revisione sistematica della letteratura del 2002, il consumo giornaliero di 40-60 g di pesce (che corrisponde a un apporto di 0,2-1,0 g di acidi grassi omega-3) è associato a una riduzione di circa il 50% della mortalità cardiovascolare\*.

Sebbene gli studi osservazionali suggeriscano che un incremento dell'assunzione di pesce, ricco di acidi grassi omega-3, sia associato a una riduzione del rischio cardiovascolare, trial clinici e metanalisi più recenti hanno ridimensionato i benefici attesi dagli acidi grassi omega-3 (PUFA omega-3) nella prevenzione primaria e secondaria.

È noto che i pazienti affetti da diabete mellito presentano un rischio cardiovascolare incrementato da 2 a 3 volte rispetto alla popolazione generale. Per chiarire se la terapia con omega-3 possa presentare benefici a livello cardiovascolare nei pazienti diabetici, un gruppo indipendente di ricerca dell'unità Clinical Trial Service dell'Università di Oxford ha disegnato e condotto uno studio randomizzato denominato ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes).

\*Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. *Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease.* Circulation 2002;106:2747-57.

# Obiettivo dello studio



---

Valutare l'efficacia e la sicurezza dell'assunzione giornaliera di omega-3 nella prevenzione primaria di pazienti diabetici senza evidenza clinica di patologie cardiovascolari.

# Materiali e metodi 1/3



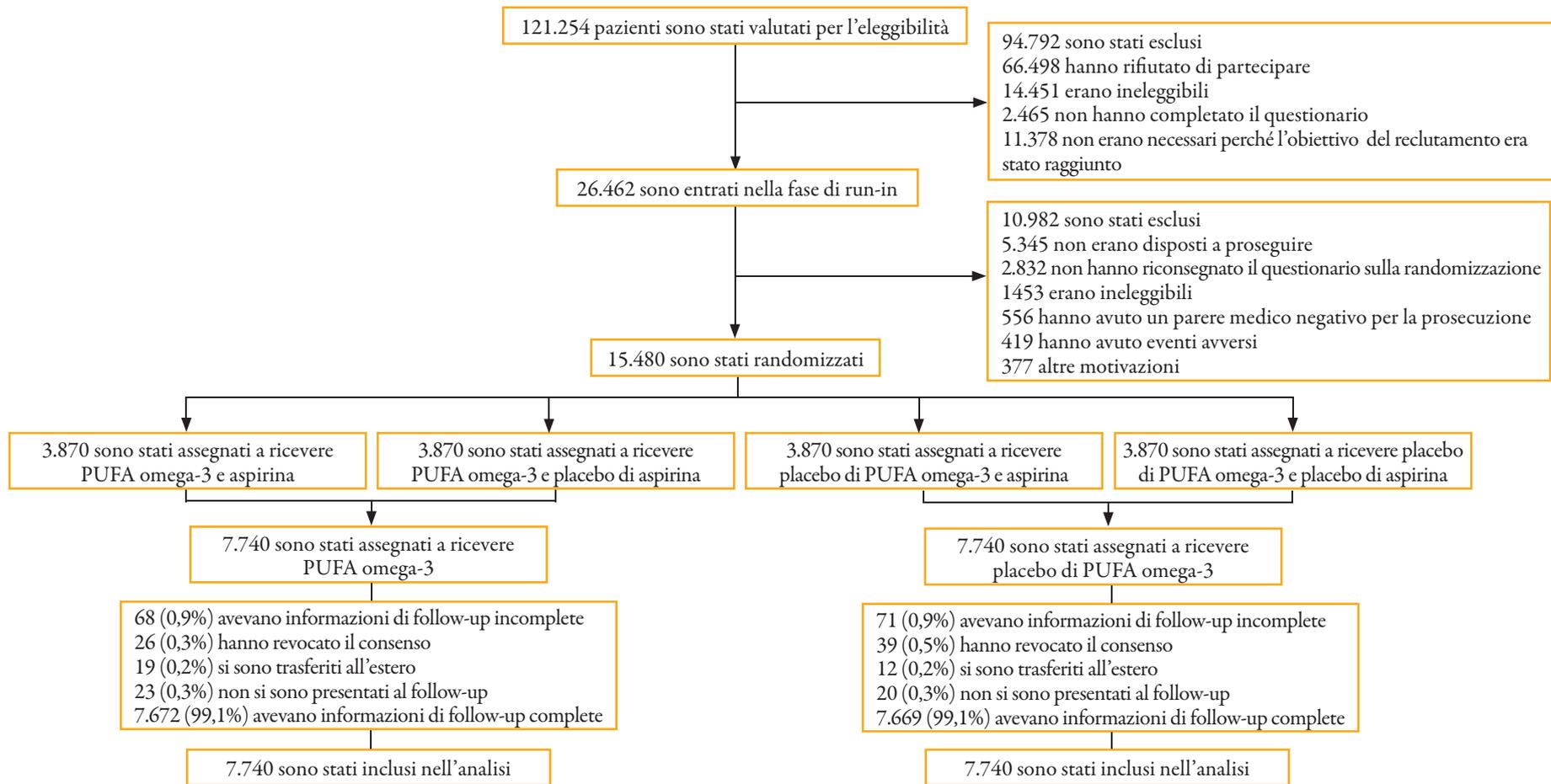
## *Disegno dello studio*

- ▶ Studio clinico randomizzato a lungo termine, placebo controllato.
- ▶ Arruolamento di 15.480 pazienti diabetici di età  $\geq 40$  anni senza una storia pregressa di patologie cardiovascolari.
- ▶ Periodo: giugno 2005-luglio 2011.

## *Trattamento*

- ▶ Randomizzazione in 4 gruppi (3.870 soggetti a gruppo):
  - il **primo gruppo** attivamente trattato riceveva 1 g/die di capsule di PUFA omega-3 84% (460 mg EPA + 380 mg DHA) in associazione a compresse di aspirina da 100 mg;
  - il **secondo gruppo** attivamente trattato riceveva 1 g/die di PUFA omega-3 in associazione a compresse di placebo;
  - il **terzo gruppo** di controllo riceveva un trattamento orale di placebo (olio di oliva) formulato in capsule, di aspetto identico al trattamento attivo, in associazione a compresse di aspirina da 100 mg;
  - il **quarto gruppo** di controllo riceveva un trattamento orale di placebo di aspetto identico per entrambe le formulazioni (capsule e compresse).
- ▶ Al termine del periodo preliminare di osservazione, i 7.740 pazienti dei due bracci attivamente trattati con PUFA omega-3, sia in associazione al placebo che all'aspirina, sono stati fatti confluire nel gruppo PUFA omega-3 e i rimanenti 7.740 pazienti dei due bracci di controllo sono stati raggruppati nel gruppo placebo, per un periodo complessivo di follow-up di 7,4 anni.

# Materiali e metodi 2/3



# Materiali e metodi 3/3



## *Endpoint*

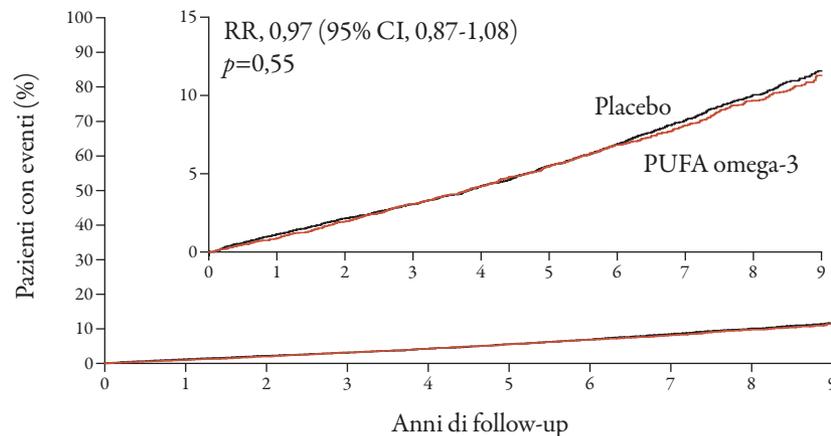
Al termine del lungo periodo di follow-up (7,4 anni, con un'aderenza media alla terapia del 77%), sono stati valutati i seguenti outcome di efficacia.

- ▶ **Outcome primario:** eventi vascolari gravi:
  - infarto miocardico non fatale;
  - ictus non emorragico non fatale;
  - attacco ischemico transitorio (TIA);
  - decesso per cause cardiovascolari (ad esclusione dell'emorragia intracranica).
- ▶ **Outcome secondario:** parametro cumulativo di un qualsiasi evento cardiovascolare grave comprensivo di rivascolarizzazione arteriosa.

# Risultati 1/4



## A. Primo evento vascolare grave



Al termine del follow-up, per quanto riguarda l'**outcome primario**, nel gruppo trattato con PUFA omega-3 sono stati registrati 689 (8,9%) eventi vascolari gravi *vs* i 712 (9,2%) riportati nel gruppo di controllo, con una differenza risultata tuttavia statisticamente non significativa (RR 0,97; 95%[IC]= da 0,87 a 1,08,  $p=0,55$ ) (figure **A** e **B**).

### N. a rischio

Placebo	7.740	7.627	7.503	7.377	7.222	7.047	5.792	3.934	2.224	1.428
---------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

PUFA omega-3	7.740	7.646	7.519	7.369	7.218	7.050	5.804	3.922	2.198	1.430
--------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

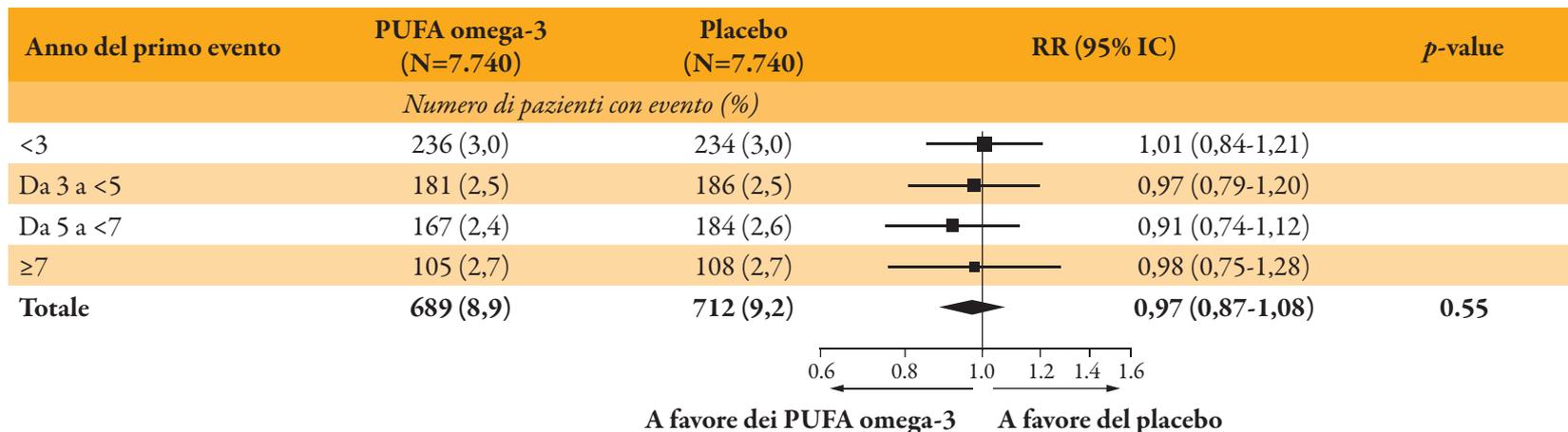
### Beneficio complessivo

per 1.000 pazienti nel gruppo PUFA omega-3	3±2	2±2	0±3	0±3	0±4	1±4	3±5	4±6	3±7
--	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

# Risultati 2/4



## B. Primo evento vascolare grave, in base all'anno di follow-up

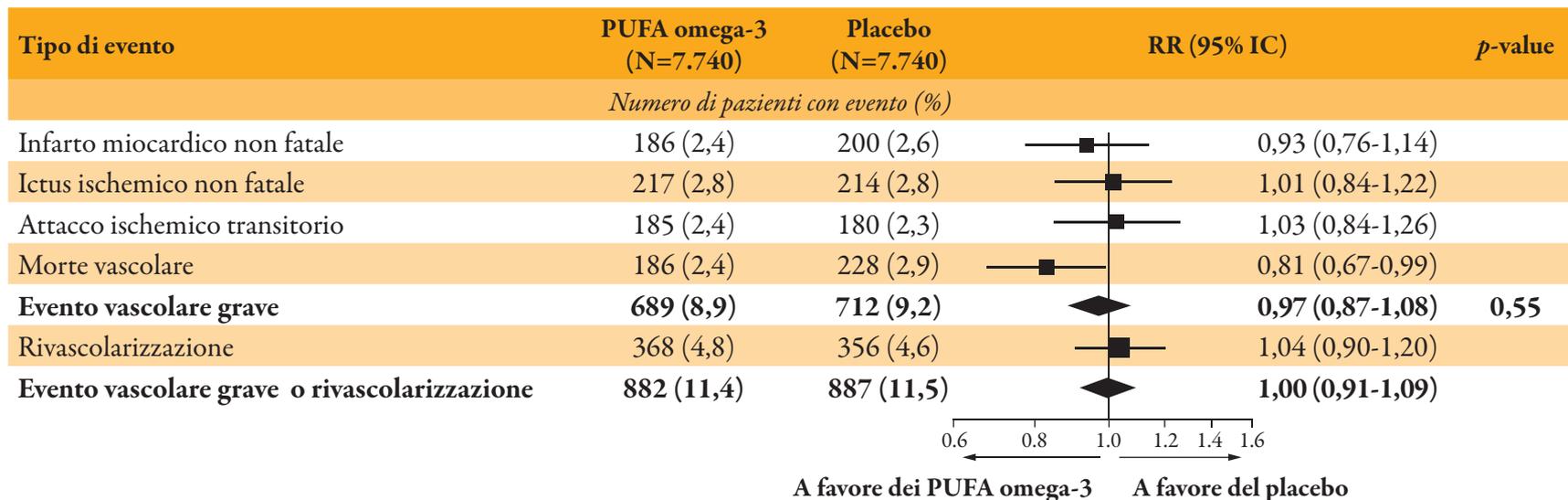


Test per l'andamento attraverso gli anni  $\chi^2=0,22$  ( $p=0,64$ ).

# Risultati 3/4



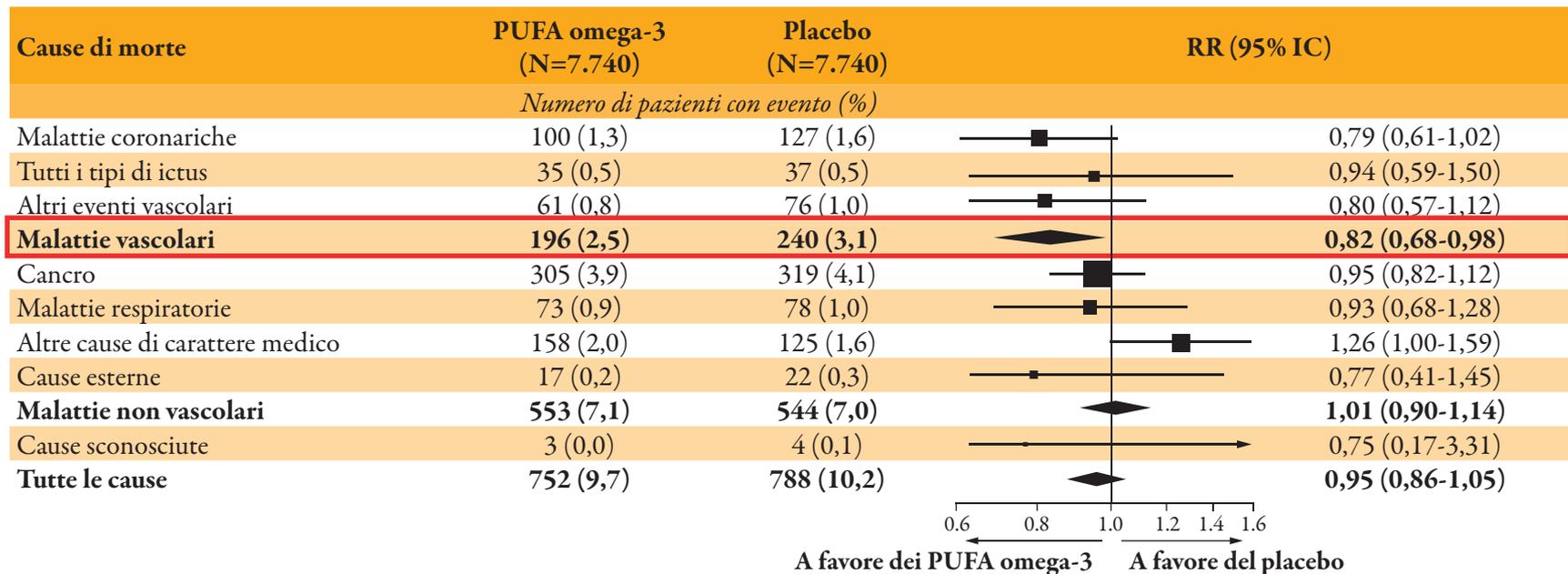
Analogamente, non è stata registrata nessuna differenza statisticamente significativa nell'**outcome secondario** degli eventi vascolari gravi quando è stata aggiunta la rivascolarizzazione: 882 casi nel gruppo sottoposto al trattamento con PUFA omega-3 (11,4%) *vs* gli 887 (11,5%) registrati nel gruppo di controllo (RR 1,0; 95% [IC] = da 0,91 a 1,09).



# Risultati 4/4



Sebbene la mortalità per tutte le cause non differiva tra i due gruppi (752 casi nel gruppo PUFA omega-3 vs 788 del gruppo placebo), la **mortalità cardiovascolare** risultava **significativamente ridotta nel gruppo PUFA omega-3**: 2,5% vs 3,1%; RR 0,82 (95%[IC]= da 0,68 a 0,98).



# Conclusioni



I pazienti diabetici senza pregressa evidenza clinica di malattie cardiovascolari sottoposti al trattamento a lungo termine con 1 g/die di PUFA omega-3 non hanno mostrato un'incidenza più bassa del rischio di insorgenza di eventi vascolari gravi rispetto a quelli del gruppo placebo.

Il trattamento con **PUFA omega-3** si è rivelato **statisticamente efficace nella riduzione della mortalità cardiovascolare**, risultato che i ricercatori dello studio sembrano tuttavia interpretare con cautela a causa dei molteplici confronti e della mancanza di un effetto sugli eventi non fatali.

Vale la pena considerare che nel trial ASCEND è stata somministrata una dose unitaria di PUFA omega-3 che, secondo evidenze precedenti, aveva mostrato risultati incoraggianti: non è escluso che dosaggi più elevati (da 2 a 4 g) possano determinare maggiori benefici nei pazienti diabetici in termini di prevenzione cardiovascolare, probabilmente come conseguenza dell'effetto ipotriglicemizzante, non considerato nel presente studio.

A tale riguardo bisognerà attendere la conclusione di due ampi trial, attualmente in corso (REDUCE-IT e STRENGTH), che valuteranno la riduzione dei livelli di trigliceridi e gli outcome cardiovascolari con alte dosi di PUFA omega-3.

