

Deep In

MEDICINA GENERALE



Assessing the Efficacy of Omega-3 Fatty Acids + Statins vs. Statins Only on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of 40,991 Patients

Valutazione efficacia omega-3 in associazione alle statine rispetto alle statine sugli esiti cardiovascolari: una revisione sistematica e metanalisi di 40.991 pazienti

Gli autori

Areeka Irfan, Syed Hamza Haider, Aiman Nasir, Muhammad Omar Larik, Turba Naz

Publicato in *Current Problems in Cardiology*. 2024 Feb;49(2):102245.

Introduzione 1/2



- ▶ Gli eventi cardiovascolari costituiscono una delle principali cause di mortalità, con circa **17,9 milioni di decessi l'anno**.
- ▶ Le **statine** rappresentano, come noto, il **principale intervento farmacologico** per ridurre i livelli di colesterolo LDL (LDL-C), con conseguente diminuzione degli eventi cardiovascolari su base aterosclerotica.
- ▶ Tuttavia, il **tasso di insorgenza degli eventi cardiovascolari maggiori** valutato nei primi 5 anni di follow-up **dei pazienti sottoposti a terapia con statine** per pregressa patologia cardiovascolare è **risultato pari al 21,7%**. Inoltre, **per una riduzione dei livelli di LDL-C inferiore a 70 mg/dl**, si continua a osservare una **progressione della patologia**.
- ▶ Tale fenomeno viene attribuito al cosiddetto “**rischio residuo**” che **persiste anche dopo la terapia con statine**.
- ▶ La **riduzione del suddetto rischio residuo** diventa estremamente importante per prevenire l'**insorgenza degli eventi cardiovascolari ischemici**.

Introduzione 2/2



- ▶ Gli eventi responsabili nell'insorgenza della sindrome coronarica acuta (SCA)* sono conseguenti alla **rottura di una placca instabile**, caratterizzata da un cappuccio fibroso sottile, un grande nucleo lipidico e da un alto contenuto in macrofagi.
- ▶ Di recente, si sta diffondendo l'approccio di una **terapia combinata a base di statine in associazione agli omega-3**, tra cui acido eicosapentaenoico (EPA), acido docosaesaenoico (DHA) e acido alfa-linolenico.
- ▶ Secondo una crescente evidenza basata sui dati epidemiologici, l'**assunzione di acidi grassi omega-3 eserciterebbe un effetto cardioprotettivo** attraverso l'incorporazione nelle lipoproteine ad alta densità (HDL), di cui vengono esaltate le proprietà antinfiammatorie/antiossidanti e la capacità di trasporto inverso del colesterolo.
- ▶ Tuttavia, il **beneficio derivante da terapia di associazione di omega-3 e statine non sembra essere attualmente supportato da sufficiente evidenza clinica.**

* Nella definizione di SCA sono comprese manifestazioni acute quali infarto miocardico con e senza sopraslivellamento del tratto ST (rispettivamente, STEMI e NSTEMI) e l'angina pectoris, tra le principali cause cardiache di decesso, ospedalizzazione e rivascolarizzazione.

Obiettivo dello **studio**



-
- ▶ **La presente metanalisi mira a indagare gli effetti complessivi comparativi della terapia di combinazione statine e omega-3 rispetto alla terapia con statine sugli esiti cardiovascolari, i biomarcatori lipidici, antinfiammatori e di placca.**

Metodi 1/2



- ▶ Seguendo i **criteri delle linee guida PRISMA** (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), è stata condotta una dettagliata ricerca della letteratura proveniente dalle banche dati Pubmed, Cochrane e Medline, che comprendeva **gli studi clinici di rilievo pubblicati fino a settembre 2023**.
- ▶ Per la metanalisi sono stati selezionati gli articoli di studi che rispondevano a determinati criteri di eleggibilità, di seguito elencati:
 - trial clinici randomizzati (RCT) con un periodo di follow-up di almeno 8 settimane;
 - coinvolgimento di pazienti in terapia con statine;
 - assunzione di omega-3 con controllo placebo;
 - i cui esiti cardiovascolari o marker di lesione erano riportati come outcome primari.
- ▶ Sono stati esclusi i case series, i case reports, le pubblicazioni in lingua diversa dall'inglese e quelle nelle quali la terapia con omega-3 non era associata a statine o non erano descritti gli esiti cardiovascolari.

Metodi 2/2



- ▶ Gli esiti primari valutati nella metanalisi sono stati:
 - **composito di infarto miocardico (IM) fatale e non fatale;**
 - **composito di ictus fatale e non fatale;**
 - **rivascolarizzazione coronarica;**
 - **mortalità da cause cardiovascolari;**
 - **eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE);**
 - **ospedalizzazione da angina instabile;**
 - **indice del volume lipidico.**
- ▶ In aggiunta, sono stati valutati come outcome secondari i marcatori lipidici, i livelli di proteina C reattiva ultra-sensibile (hsCRP), EPA e il rapporto EPA/AA*.
- ▶ Ai fini della valutazione statistica, sono stati considerati significativi i risultati con p value inferiore a 0,05.

* AA: acido arachidonico.

Risultati 1/11

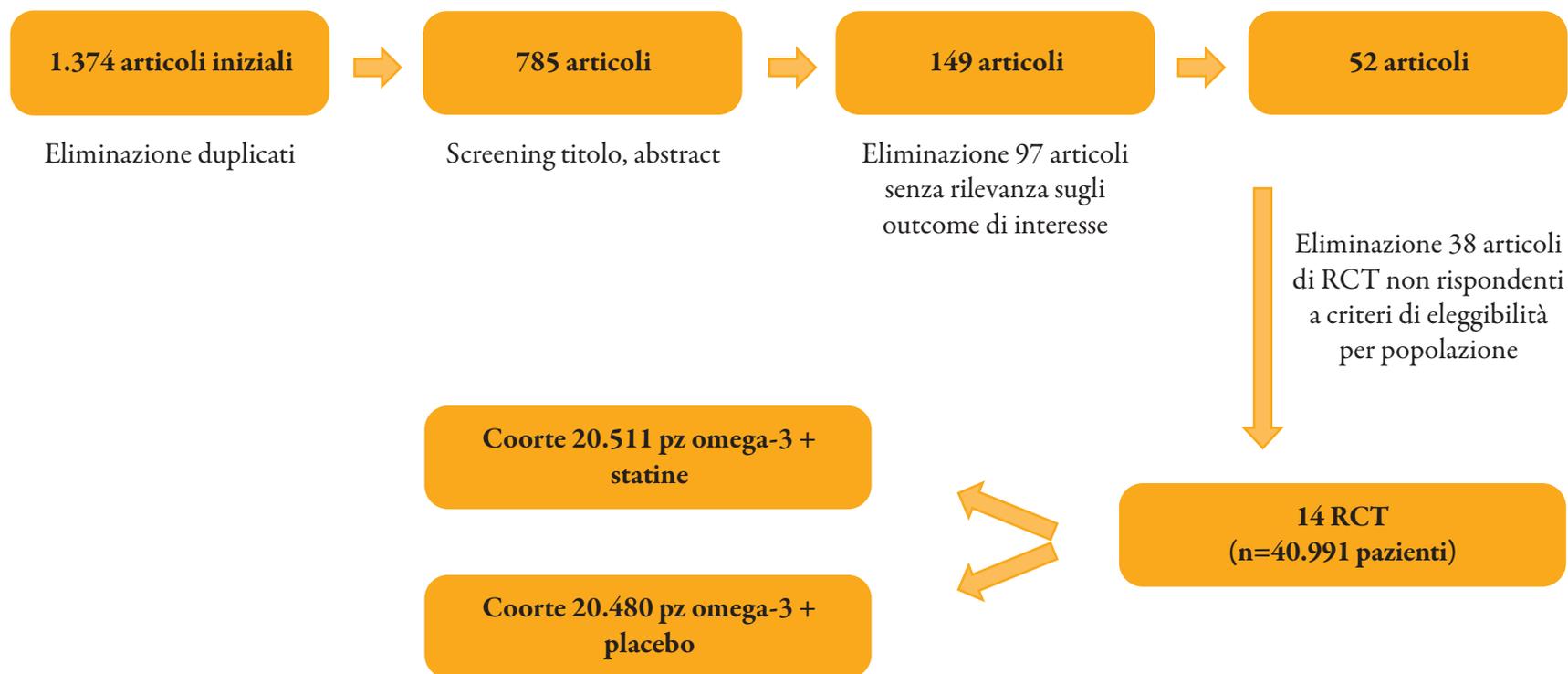


- ▶ La revisione sistematica ha inizialmente individuato 1.374 articoli, risalenti dall'inizio della ricerca a settembre 2023 (**Figura 1**).
- ▶ Dopo la rimozione dei duplicati, i 785 articoli rimanenti sono stati sottoposti a un rigoroso screening del titolo e dell'abstract seguito da un successivo controllo del testo integrale che ha condotto a una selezione di 149 articoli.
- ▶ Infine, dopo l'esclusione di 97 articoli privi di rilevanza sugli outcome di interesse e di ulteriori 38 studi che non rispettavano i criteri di eleggibilità relativamente alle caratteristiche dei pazienti, sono stati selezionati per l'analisi sistematica **14 articoli**, per un totale di **40.991 pazienti**, dei quali **20.511** (età media: 64,3 anni) **in terapia con omega-3 in associazione a statine** e **20.480** (età media: 65,2 anni) **trattati con statine + placebo**.
- ▶ La dose giornaliera di omega-3 maggiormente rappresentata negli studi corrispondeva a **1.800 mg**, sebbene alcuni RCT ricorressero a dosaggi inferiori, come 930 mg/die, mentre altri a dosaggi superiori, come 4.000 mg/die.

Risultati 2/11



Figura 1. Selezione articoli e popolazione studiata. Elaborazione grafica da dati testuali



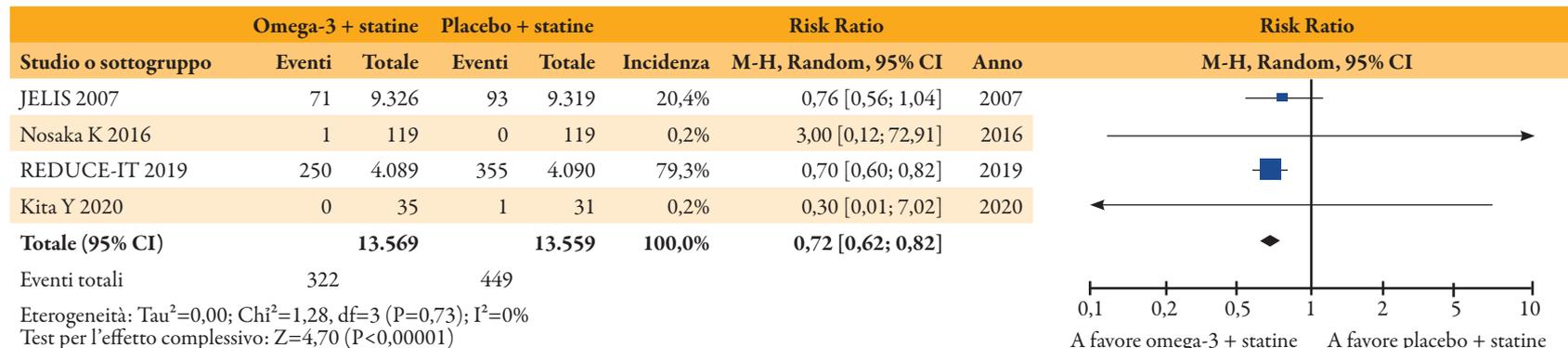
Risultati 3/11



Outcome primari

- ▶ Relativamente al rischio **composito di IM fatale e non fatale**, da 4 RCT è emersa un'incidenza **significativamente favorevole per i pazienti del gruppo statine + omega-3** rispetto a quello statine + placebo (RR: 0,72; IC 95% da 0,62 a 0,82; $p < 0,0001$, **Figura 2A**).

Figura 2A. Forest plot del composito IM fatale e non fatale

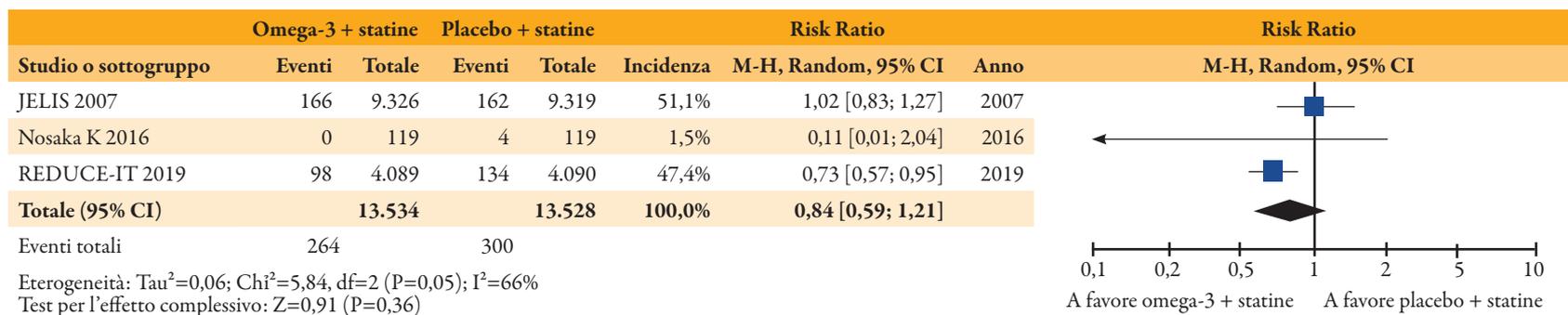


Risultati 4/11



- ▶ Trai due gruppi **non sono emerse differenze statisticamente significative sul rischio composto di ictus fatale e non fatale**, valutato in 3 RCT (RR: 0,84; IC 95% da 0,59 a 1,21; $p = 0,36$, **Figura 2B**) e **sulla mortalità cardiovascolare**, valutata in 6 RCT (RR: 0,93; IC 95% da 0,68 a 1,26; $p = 0,63$, **Figura 2C**).

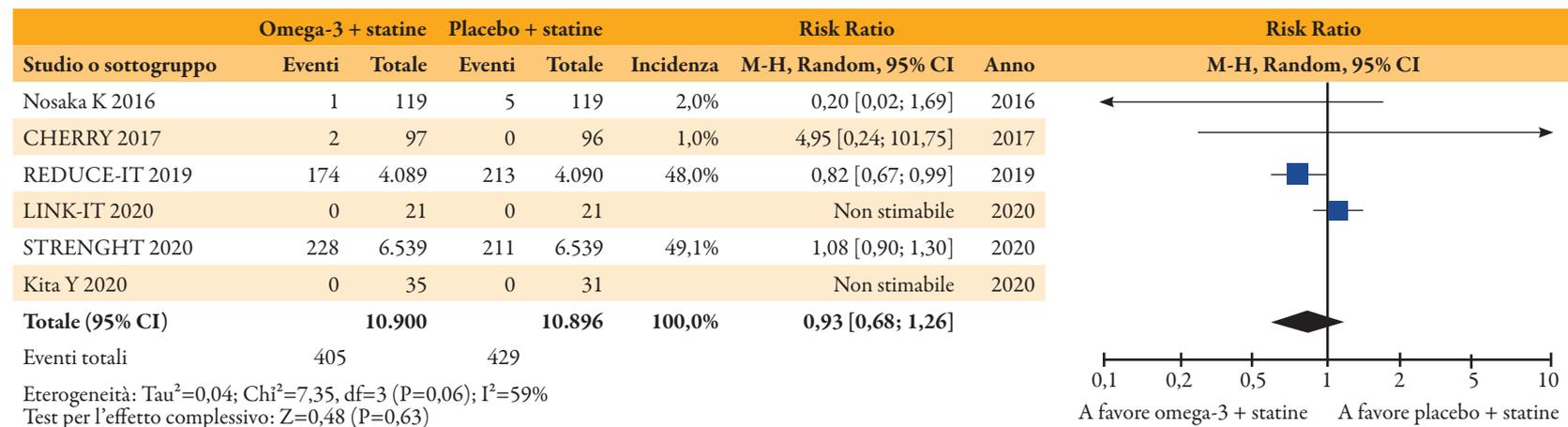
Figura 2B. Forest plot del composito ictus fatale e non fatale



Risultati 5/11



Figura 2C. Forest plot della mortalità cardiovascolare

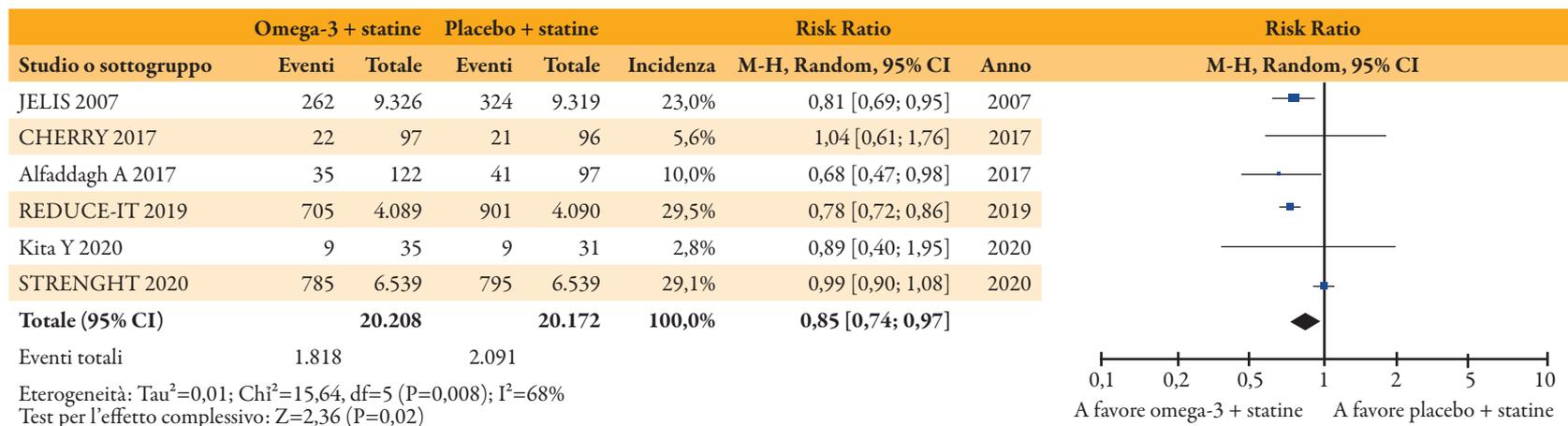


Risultati 6/11



- ▶ Relativamente all'incidenza di MACE, oggetto di indagine di 6 RCT, è emerso un decremento significativo associato ai pazienti che ricevevano statine + omega-3 rispetto ai pazienti del gruppo statine + placebo (RR: 0,85; IC 95% da 0,74 a 0,97; $p = 0,02$, Figura 2D).

Figura 2D. Forest plot per MACE

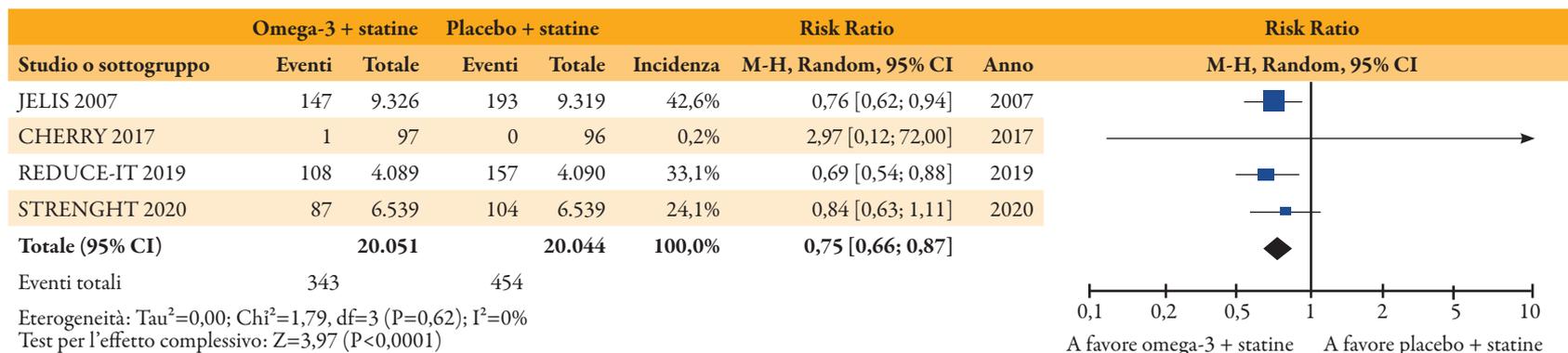


Risultati 7/11



- L'incidenza di **angina instabile**, valutata in 4 studi, è stata favorevolmente associata alla popolazione che riceveva statine + omega-3, con un decremento del rischio significativo rispetto ai pazienti del gruppo statine + placebo (RR: 0,75; IC 95% da 0,66 a 0,87; $p < 0,0001$, **Figura 2E**).

Figura 2E. Forest plot per angina instabile

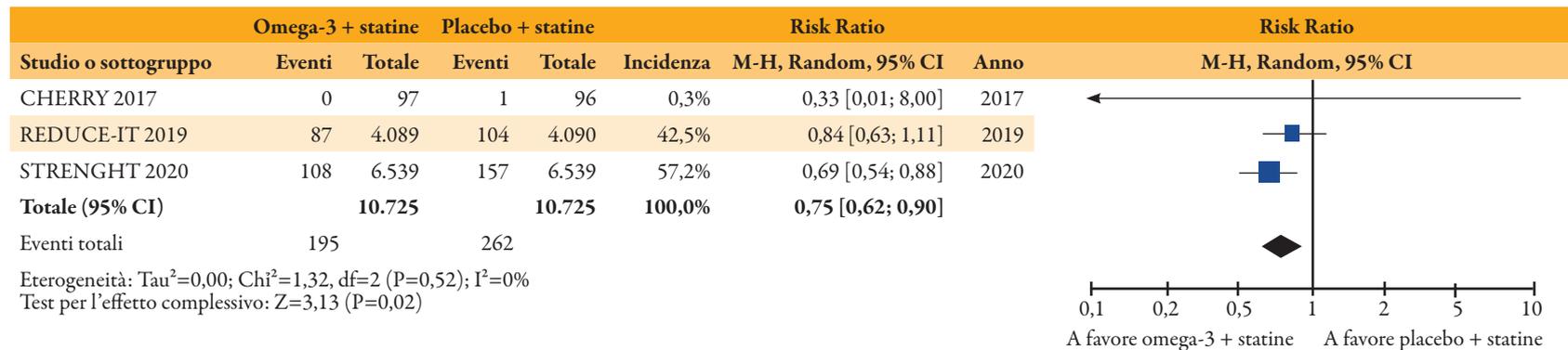


Risultati 8/11



- ▶ A ulteriore conferma, come riportato nei 3 RCT di riferimento, è emersa tra i pazienti in terapia con statine e omega-3 un'associazione favorevole per quanto riguarda **il tasso di ospedalizzazione per angina instabile**, che risultava notevolmente ridotto rispetto al gruppo di riferimento (RR: 0,75; IC 95% da 0,62 a 0,90; p = 0,002, **Figura 2F**).

Figura 2F. Forest plot per ospedalizzazione da angina instabile

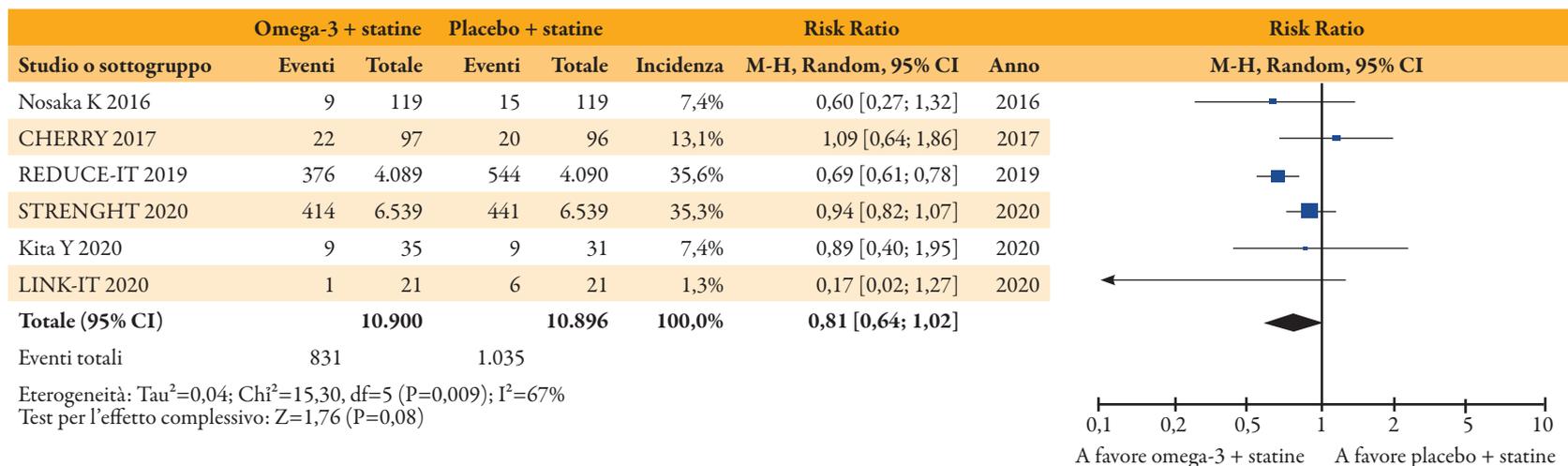


Risultati 9/11



- ▶ Al contrario, **non sono emerse differenze significative** tra i gruppi relativamente al ricorso alla **rivascolarizzazione coronarica**, esaminata in 6 RCT (RR: 0,81; IC 95% da 0,64 a 1,02; $p = 0,08$, **Figura 2G**).

Figura 2G. Forest plot per rivascolarizzazione coronarica



Risultati 10/11

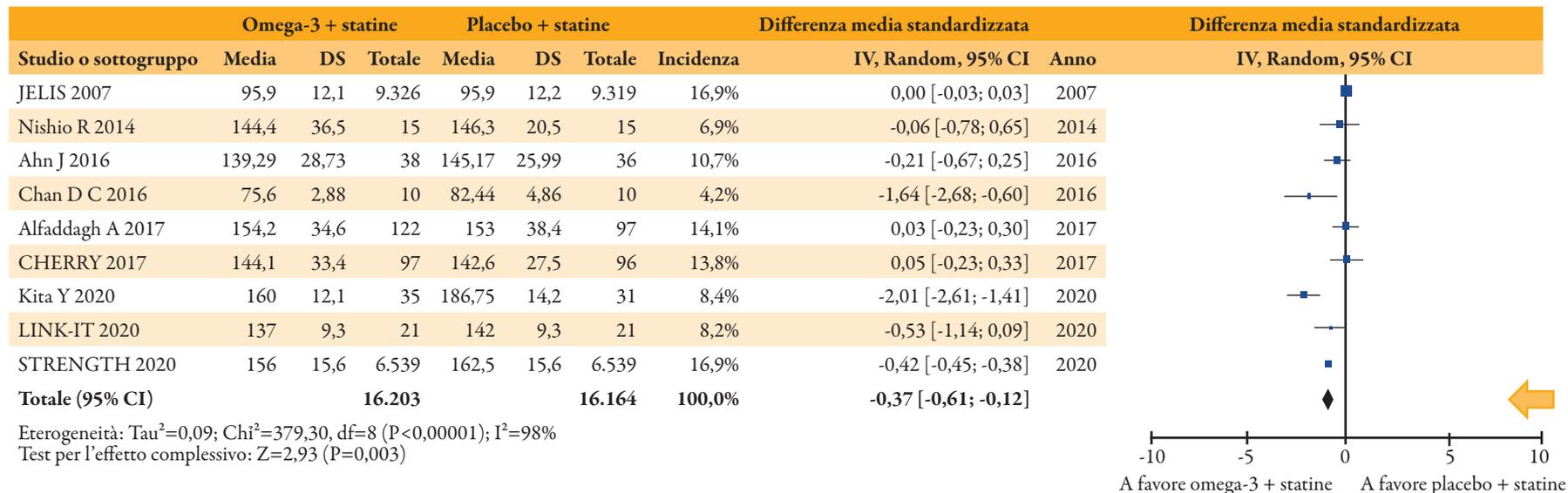


Parametri di laboratorio

Rispetto ai pazienti del gruppo statine + placebo, **quelli trattati con statine e omega-3 presentavano:**

- ▶ **decremento statisticamente significativo dei livelli di colesterolo totale (Figura 3A), trigliceridemia (Figura 3B), hsCRP e dell'indice del volume lipidico;**
- ▶ **incremento statisticamente significativo dei livelli sierici di EPA e del rapporto EPA/AA.**

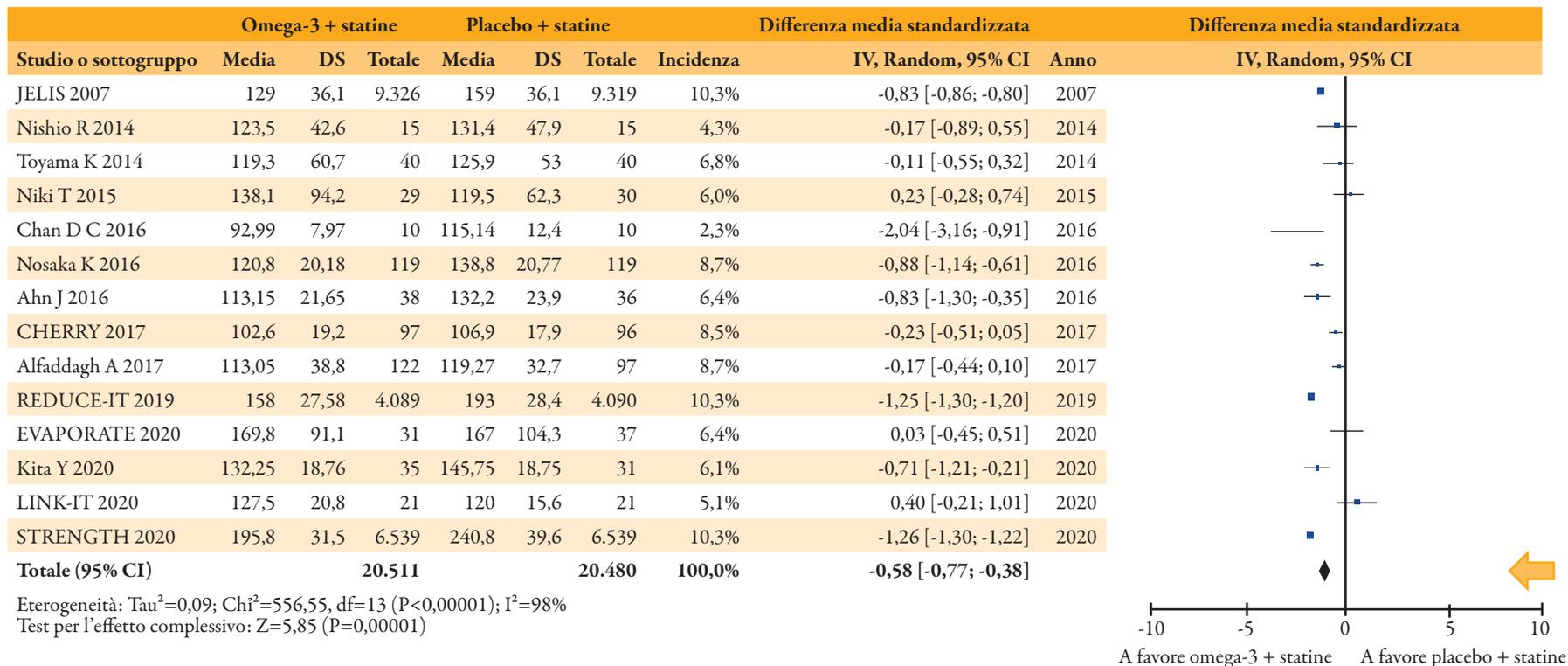
Figura 3A. Forest plot per colesterolemia totale



Risultati 11/11



Figura 3B. Forest plot per trigliceridemia



Discussione e conclusioni 1/2



- ▶ Dalla metanalisi in esame, che ha coinvolto 40.991 pazienti, emergono dei **vantaggi considerevoli** della **terapia di combinazione delle statine con gli omega-3** sulla **prevenzione cardiovascolare**.
- ▶ Documentando in una popolazione ad alto rischio CV la riduzione dell'incidenza di MACE, angina instabile, IM non fatale e ospedalizzazione da angina instabile derivante dall'aggiunta di omega-3 alla terapia convenzionale con statine, è stato rivalutato l'impatto dell'ipertrigliceridemia come fattore indipendente di progressione del danno su base ischemica.
- ▶ L'ipertrigliceridemia è un fattore coinvolto nell'incremento della disfunzione endoteliale, fenomeno correlato alla compromissione della vasodilatazione; in tale contesto, diventa evidente **il beneficio aggiuntivo degli omega-3 alla terapia con statine alla base della riduzione del rischio residuo**.

Discussione e conclusioni 2/2



- ▶ Come riconosciuto dagli Autori, alcune limitazioni dello studio erano conseguenti alla diversificata e ampia popolazione analizzata che, comprendendo pazienti con caratteristiche al basale variabili, comportava una certa eterogeneità. Inoltre, erano presenti differenze della durata del follow-up dei trial, dei dosaggi e degli interventi con placebo. L'influenza di tali parametri sui risultati è stata tuttavia giudicata minima e, nel complesso, non abbastanza significativa.
- ▶ In conclusione, **i pazienti**, indipendentemente dalla salute cardiovascolare, **possono trarre beneficio dall'aggiunta di omega-3 alla terapia abituale con statine.**

