

[www.ibsa.it](http://www.ibsa.it)

# Deep In

***MEDICINA GENERALE***



Caring Innovation



# Omega-3 fatty acids and endothelial function: A GRADE-assessed systematic review and meta-analysis

---

Acidi grassi Omega-3 e funzione endoteliale: una revisione sistematica e metanalisi secondo GRADE

---

## *Gli autori*

Seyyed Mostafa Arabi, Hossein Bahari, Mahla Chambari, Leila Sadat Bahrami, Mohammed Ibrahim Mohaildeen Gubari, Gerald F. Watts, Amirhossein Sahebkar

---

Publicato in *European Journal of Clinical Investigation*, 2024 Feb;54(2):e14109.

# Introduzione 1/2



La **disfunzione endoteliale**, associata all'aumento dell'espressione di citochine infiammatorie e di molecole di adesione coinvolte nella formazione della placca, rappresenta **uno dei passaggi precoci nell'insorgenza della patologia cardiovascolare aterosclerotica**.

Una **comune tecnica non invasiva per studiare la funzione endoteliale** è rappresentata dalla **dilatazione flusso-mediata (FMD)**, che definisce il grado di estensione del diametro arterioso rispetto al valore basale.

In particolare, **la FMD dell'arteria brachiale è il parametro comunemente riconosciuto come gold standard per la valutazione della funzione endoteliale**.

**Attraverso l'ultrasonografia, viene documentata la risposta dilatatoria dell'arteria brachiale in seguito al ripristino del flusso sanguigno** dopo la desufflazione del manico dello sfigmomanometro, misurando nel tempo il valore del diametro arterioso.

# Introduzione 2/2



Come indicato da diverse evidenze, la **FMD dell'arteria brachiale** può essere considerata un **parametro predittivo di eventi cardiovascolari**; inoltre, dati clinici sperimentali suggeriscono una **riduzione del rischio cardiovascolare** conseguente al miglioramento della funzionalità endoteliale osservato con l'**uso degli acidi grassi Omega-3**.

L'**acido alfa linolenico (ALA)**, l'**acido eicosapentaenoico (EPA)** e l'**acido docosaesaenoico (DHA)** rappresentano i **3 principali Omega-3 con documentati effetti vasoprotettivi**, tra cui il miglioramento della risposta endoteliale, valutata attraverso la FMD.

L'**evidenza più significativa sugli effetti vasoprotettivi degli Omega-3** proviene, in realtà, dai **trial clinici condotti con le formulazioni a base di EPA**, le quali sono state associate a una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari.

# Obiettivo dello **studio**



---

**La presente metanalisi e revisione sistematica di trial clinici randomizzati (RCT) è finalizzata a indagare gli effetti degli Omega-3 sulla FMD.**

# Metodi 1/2



Seguendo i criteri delle linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), è stata condotta **una ricerca bibliografica consultando le banche dati scientifiche Medline, SciVerse, Scopus e Clarivate Analytics Web**, adoperando termini quali “acidi grassi Omega-3”, “trial controllato randomizzato funzione endoteliale”, senza alcuna restrizione temporale e linguistica.

Dopo una **preliminare esclusione di articoli duplicati** grazie a un software informatico, le fonti individuate sono state sottoposte a uno **screening iniziale sulla base della rilevanza per titolo e per abstract**, a opera di due ricercatori indipendenti, **considerando i RCT che indagassero, nell’uomo, gli effetti della supplementazione degli Omega-3 sulla dilatazione flusso-mediata.**

# Metodi 2/2



Oltre ai duplicati, sono stati esclusi gli studi:

- ▶ privi degli outcome di interesse;
- ▶ con un periodo di follow-up inferiore alle 2 settimane;
- ▶ che riguardavano altri interventi in associazione agli Omega-3.

Ai fini dell'analisi statistica, sono stati utilizzati **modelli a effetti fissi o casuali per stimare la differenza media ponderata (WMD) e l'intervallo di confidenza al 95% (95% CI) dell'outcome FMD dell'arteria brachiale.**

# Risultati 1/14



.....

Dei **2.107 studi totali individuati**, sono stati inizialmente **rimossi 554 duplicati** e, successivamente, **1.426** articoli giudicati **irrilevanti per titolo e abstract**.

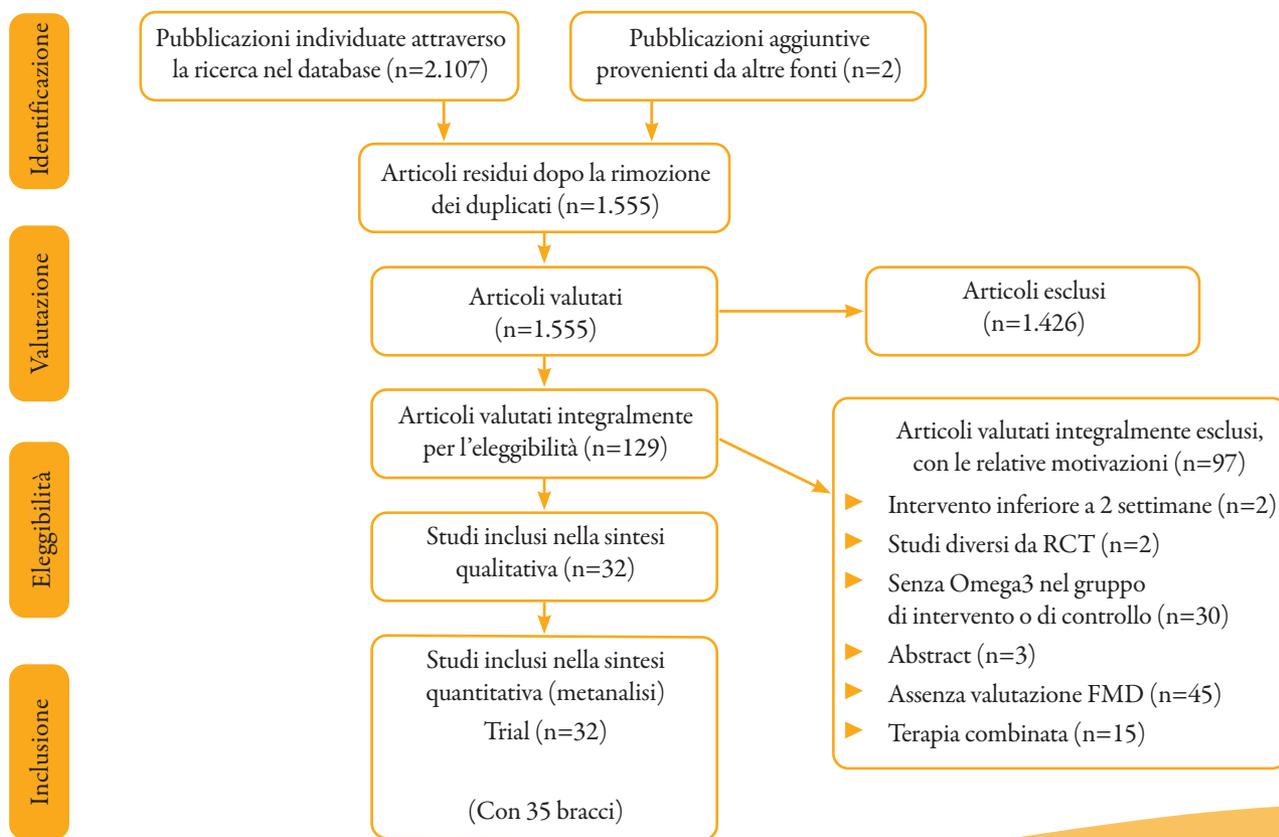
I **129 studi rimanenti** sono stati quindi sottoposti a un **controllo del testo integrale**, che ha condotto alla **selezione finale di 32 articoli**, per un **totale di 2.385** soggetti studiati (**Figura 1**).

# Risultati 2/14



**Figura 1. Diagramma di flusso PRISMA**

FMD: dilatazione flusso mediata; RCT: trial clinico randomizzato.



# Risultati 3/14



I 32 trial inclusi nella metanalisi, le cui caratteristiche sono riepilogate in **Tabella 1**, sono stati eseguiti in un arco temporale compreso tra il 2003 e il 2022 e riguardavano un intervallo di dosaggi di Omega-3 e un periodo di intervento piuttosto eterogenei (da 600 a 18.000 mg/die e da 1 giorno a 48 settimane, rispettivamente).

Dalla metanalisi emerge un **effetto significativo degli Omega-3 sui valori della FMD dell'arteria brachiale** (WMD=0,8%; 95% CI=0,3-1,3; p=0,001), con eterogeneità altrettanto significativa ( $I^2=82,5\%$ ; p<0,001) (**Figura 2**).

# Risultati 4/14



**Tabella 1. Caratteristiche degli studi inclusi nella metanalisi**

CAD: coronaropatia; Con: controllo; COPD: broncopneumopatia cronica ostruttiva; DB: doppio cieco; DHA: acido docosaesaenoico; DMT1: diabete mellito di tipo 1; DMT2: diabete mellito di tipo 2; EPA: acido eicosapentaenoico; HF: insufficienza cardiaca; Int: intervento; MI: infarto miocardico; RCT: trial clinico randomizzato; SB: singolo cieco; LES: lupus eritematoso sistemico.

Primo autore, anno, Paese	Progetto	Partecipanti (n) Int/Con	Condizioni di salute	Età media (anni) Int/Con	Gruppo di trattamento	Gruppo di controllo	Dosi (EPA/DHA)	Durata dell'intervento (settimane)	Gruppo di trattamento	Gruppo di controllo	Aggiustamento
Oh/2014/Corea	RCT/SB	43/42	Ipertrigliceridemia	54/54	Omega-3	Placebo	1.000	8	1,55±1,36	0,34±1,8	Si
							2.000		1,77±1,95	0,34±1,8	Si
							4.000		2,64±1,24	0,34±1,8	
Singhal/2013/UK	RCT/DB	136/138	In salute	28,2/27,6	DHA	Olio d'oliva	1.600	16	-0,5±4,05	0,3±3,78	Si
Khorshidi/2022/Iran	RCT/DB	26/25	DMT1	13,8/12,9	Capsule di Omega-3	Glicerina orale	600	12	3,10±4,2	-0,6±4	Si
Kim/2021/USA	RCT/DB	17/16	COPD	67,5/66,2	Omega-3	Olio di semi di mais	3.000	24	2,6±6,2	1,6±6,2	No
O'Mahoney/2020/UK	RCT/DB	10/10	DMT1	32/36	Omega-3	Olio di semi di mais	3.300	36	0,17±1,48	0,16±1,49	Si
Morishima/2020/Giappone	RCT/DB	10/9	In salute	20,4/21,2	Olio di pesce	Olio di semi di mais	2.400	8	0,6±1,05	-0,2±1,15	Si
Ramirez/2019/USA	RCT/DB	11/13	Arteropatia periferica	69/73	Omega-3	Soia	4.400	12	-1,5±3,7	2,9±3,6	No
Oikonomou/2019/Grecia	RCT/crossover/DB	15/16	HF ischemica	66/67	Omega-3	Olio d'oliva	2.000	8	0,99±2,82	0,01±4,5	No
Eide/2019/Norvegia	RCT/DB	52/54	Trapianto renale	52,8/54,1	Omega-3	Olio d'oliva	3.000	44	2±3,8	0,5±2,4	Si
Siniarski/2018/Polonia	RCT/DB	36/38	DMT2	64,4/66,7	Omega-3	Succo	2.000	12	0±4,39	-0,5±6,25	Si
Sawada/2016/Giappone	RCT/SB	54/53	CAD	67,8/68,9	EPA	Non-EPA	1.800	24	1,6±1,33	-0,1±1,03	No

▶▶ continua

# Risultati 5/14



►► segue

Primo autore, anno, Paese	Progetto	Partecipanti (n) Int/Con	Condizioni di salute	Età media (anni) Int/Con	Gruppo di trattamento	Gruppo di controllo	Dosi (EPA/DHA)	Durata dell'intervento (settimane)	Gruppo di trattamento	Gruppo di controllo	Aggiustamento
Zebrowska/2015/Polonia	RCT/crossover	13/13	Atleti allenati alla resistenza	23,1/23,1	Omega-3 (Omega-3 Gold <sup>®</sup> )	Lattosio	2.600	3	4,9±7,04	-0,3±5,22	No
Grenon/2015/USA	RCT/DB	36/36	Arteropatia periferica	68/69	Omega-3	Soia	4.400	4	0,7±1,8	0,6±2,5	No
Tousoulis/2014/Grecia	RCT/crossover/DB	15/14	Sindrome metabolica	44,31/44,31	Omega-3	Placebo	2.000	12	4,05±4,09	-0,11±2,75	No
Siasos/2013/Grecia	RCT/crossover/DB	20/20	In salute	27,63/27,63	Omega-3	Placebo	2.000	12	2,71±4,74	-0,24±1,76	No
Bozcali/2013/Turchia	RCT/DB	8/10	Sindrome cardiaca X	48,7/47,3	Omega-3	Placebo	1.440	16	57±42,89	-6±62,92	No
Bello/2013/USA	RCT/DB	42/43	LES	48,9/45,5	Omega-3	Amido di mais	3.000	12	-3,96±11,73	-2,76±9,68	Si
Wright/2008/UK	RCT/DB	30/30	LES	48,5/47,6	Omega-3	Olio d'oliva	3.000	24	0±0,55	-0,01±0,54	No
Engler/2004/USA	RCT/crossover/DB	10/10	Ipercolesterolemia familiare	14/14	DHA	Olio di mais/soia	1.200	6	2±2,77	-0,9±2,47	No
Mizia-Stec/2011/Polonia	RCT/DB	19/19	MI	56/62	Omega-3	Placebo	1.000	4	7,6±9,41	-1,8±7,64	Si
Fahs/2010/USA	Crossover/DB	20/20	In salute	25/25	Olio di pesce	Lattosio in capsule	1.000	0,01	0,55±2,86	-1,23±2,3	No
Haberka/2011/Polonia	RCT/DB	20/20	MI	58/62	Omega-3	Placebo	1.000	4	-8,1±9,53	-2,2±7,57	No

►► continua

# Risultati 6/14



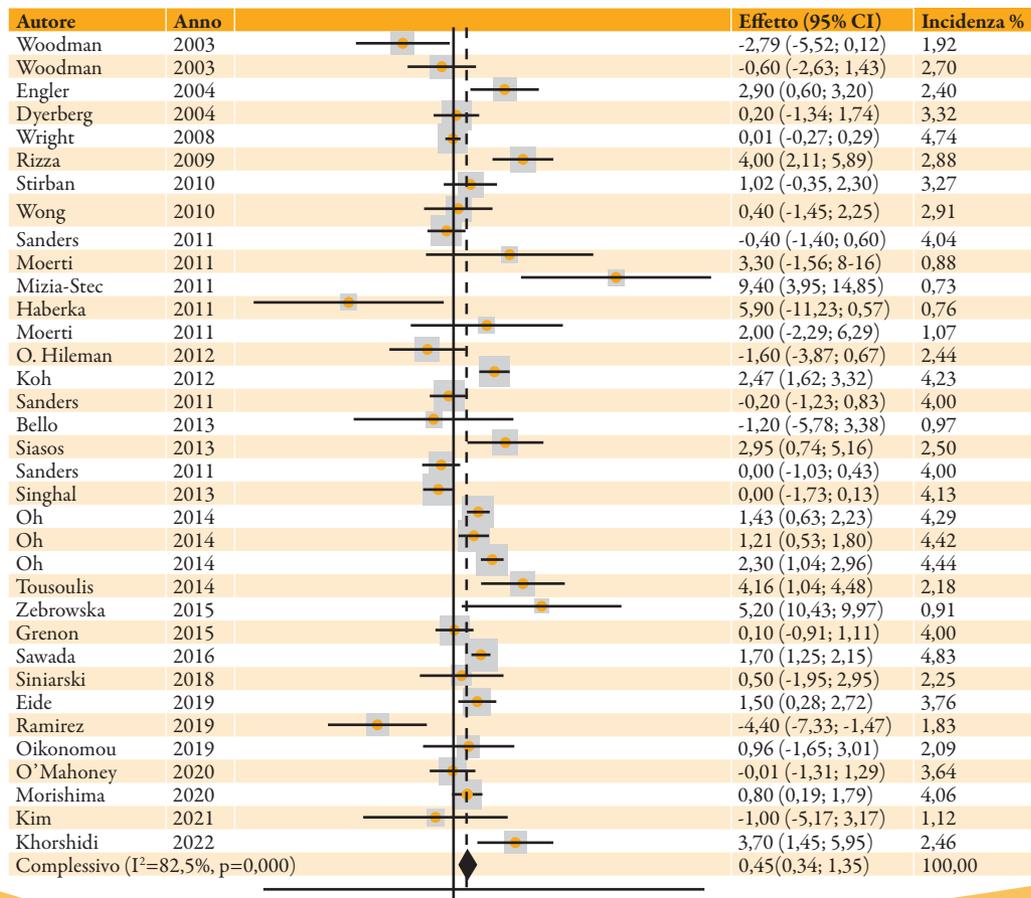
► segue

Primo autore, anno, Paese	Progetto	Partecipanti (n) Int/Con	Condizioni di salute	Età media (anni) Int/Con	Gruppo di trattamento	Gruppo di controllo	Dosi (EPA/DHA)	Durata dell'intervento (settimane)	Gruppo di trattamento	Gruppo di controllo	Aggiustamento
O. Hileman/2012/ USA	RCT/DB	18/17	Infezione da HIV	51/51	Omega-3 (Lovaza®)	Placebo	2.000	24	-0,13±2,60	1,47±4,05	Si
Koh/2012/Corea	RCT/DB	50/49	Ipertrigliceridemia	55/54	Omega-3	Placebo	2.000	8	2,56±2,25	0,09±2,06	No
Schiano/2008/Italia	RCT/SB	16/16	Claudicatio intermittens	66/66	Omega-3	Placebo	1.000	12	3,3±5,39	-0,3±4,28	NO
Wong/2010/Cina	RCT/DB	49/48	DMT2	61,2/59	Olio di pesce	Olio d'oliva	4.000	12	2±5	1,6±4,3	No
Stirban/2010/ Germania	Crossover/DH	34/34	DMT2	56,8/56,8	Omega-3	Olio d'oliva	1.000	6	-0,03±3,52	-1,05±3,09	No
Sanders/2011/UK	RCT/DB	71/81	In salute	55/55	EPA+DHA	Olio d'oliva	450	48	-0,2±3,12	0,2±3,17	Si
		71/80		55/55			900	48	0±3,26	0,2±3,17	
		71/80		55/55			1.800	48	-0,4±3,28	0,2±3,17	
Miyoshi/2014/ Giappone	Crossover/SB	10/10	In salute	31/31	Omega-3	Placebo	4.000	4	-0,5±1,2	-2±0	No
Woodman/2003/ Australia	RCT/DB	17/16	DMT2 ipertensivo	61,2/61,5	EPA	Olio d'oliva	4.000	6	0,2±2,59	3,5±3,6	Si
		18/16		60,9/61,5							
Dyerberg/2004/ Danimarca	RCT/DB	26/24	In salute	39,2/37,6	Olio di pesce	Olio di controllo	4.000	8	-2±3,9	-0,4±2,33	No
Moerti/2011/ Austria	RCT/DB	14/16	Scopenso cardiaco cronico di origine non ischemica	58,6/55,1	Omega-3 (Omacor®)	Placebo	1.000	12	1,9±5,1	-1±6,85	No
		13/16									
Rizza/2009/Italia	RCT/DB	26/24	DMT2	29,9/29,9	Omega-3	Placebo	2.000	12	3,8±2,9	-0,2±3,8	Si

# Risultati 7/14



**Figura 2.** Forest plot dell'effetto della supplementazione con Omega-3 sui valori di FMD, espressi come differenza media ponderata e intervallo di confidenza al 95% (95% CI)

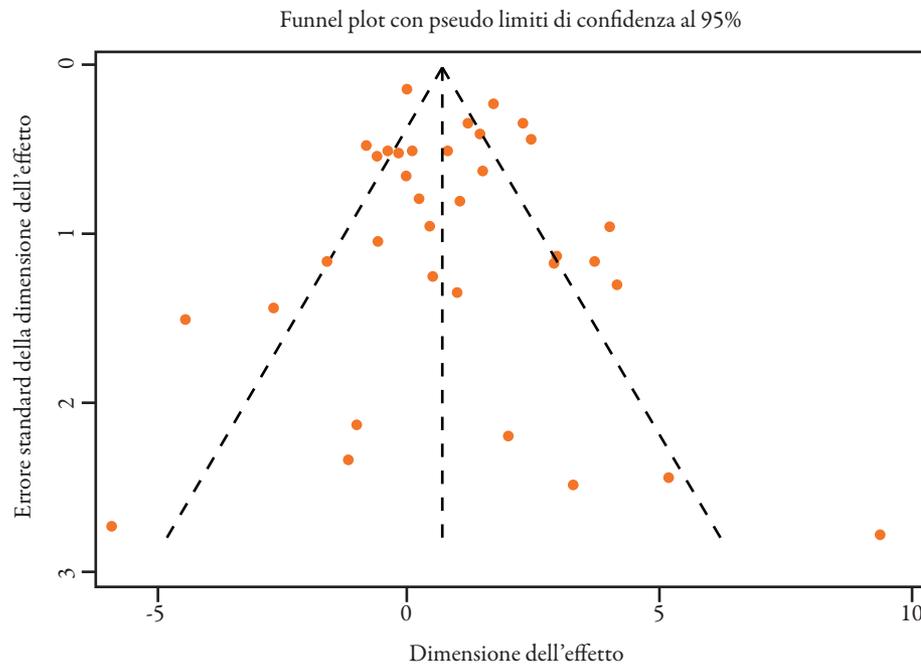


# Risultati 8/14



Tale effetto complessivo era risultato **robusto**, senza alcuna influenza significativa da parte dei bias dei singoli studi, come dimostrato dal funnel plot e dal test di Egger ( $p=0,4$ ) (**Figura 3**).

**Figura 3.** Funnel plot dell'effetto della supplementazione con Omega-3 sui valori di FMD

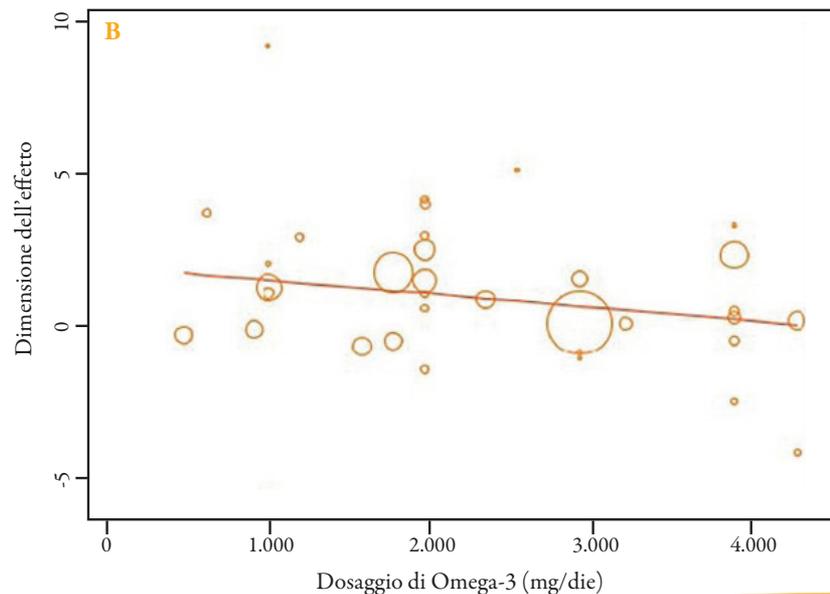
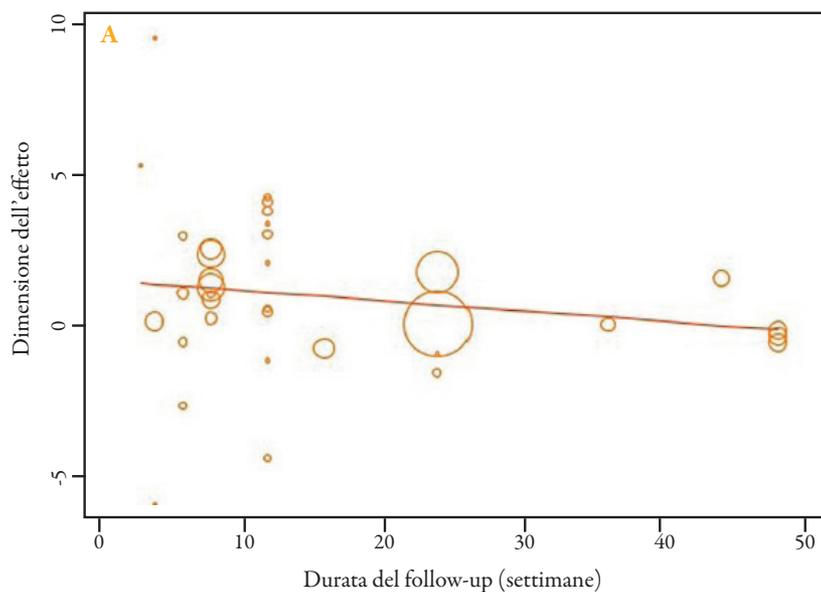


# Risultati 9/14



Dall'analisi di meta-regressione degli effetti casuali dell'assunzione degli Omega-3 **non è emersa una relazione lineare tra i cambiamenti del valore della FMD e il dosaggio assunto** ( $p=0,1$ ) e, in analogia, la durata del trattamento ( $p=0,1$ ) (**Figura 4**).

**Figura 4.** Grafici di meta-regressione degli effetti casuali dell'assunzione di Omega-3 sulla FMD  
(A) Effetto per durata del follow-up (B) Effetto per dose di Omega-3

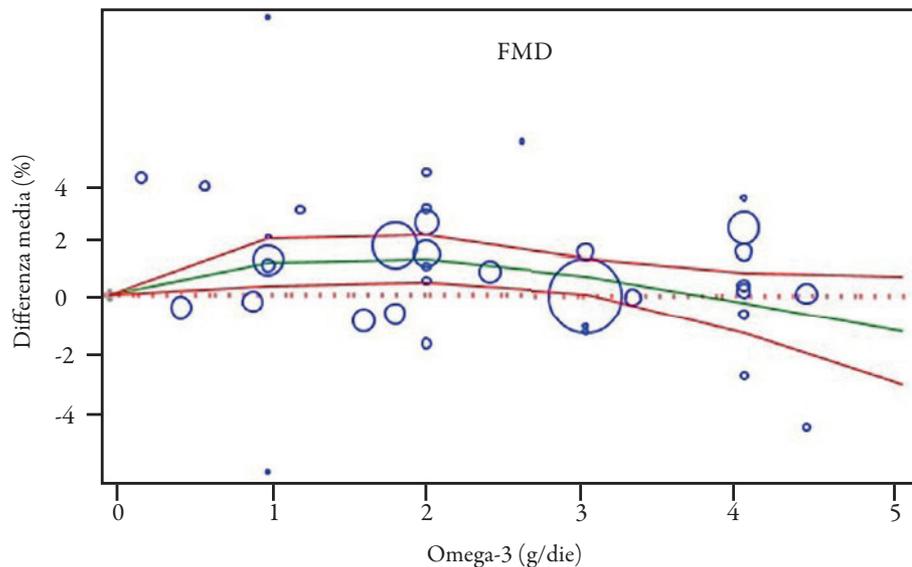


# Risultati 10/14



L'analisi dell'effetto dose-dipendente, rappresentato in **Figura 5**, rivela un **grado di miglioramento della FMD lineare e significativo fino a dosaggi di 3 g/die di Omega-3**.

**Figura 5.** Effetto dose-dipendente dell'assunzione di Omega-3 sulla FMD



$P_{\text{risposta alla dose}}=0,011$ ;  $P_{\text{non linearità}}=0,014$

# Risultati 11/14



Infine, l'analisi **GRADE** condotta per misurare la qualità degli studi considerati, fonti di potenziale rischio di confondimento per l'eterogeneità di disegno, popolazione, dosaggio e tipologia di Omega-3, **ha rivelato** nel complesso **un elevato grado di certezza delle fonti (Tabelle 2, 3)**.

# Risultati 12/14



**Tabella 2.** Caratteristiche degli studi inclusi nella metanalisi

A: alto; B: basso.

Studi	Generazione di sequenza casuale	Occultamento dell'assegnazione	Segnalazione selettiva	Altre fonti di bias	Accecamo (partecipanti e personale)	Accecamo (valutazione degli outcome)	Dati di outcome incompleti	Rischio generale di bias
Khorshidi <i>et al.</i> , 2022	B	B	B	B	B	B	B	Basso rischio di bias
Kim <i>et al.</i> , 2021	B	A	B	A	B	B	A	Alto rischio di bias
O'Mahoney <i>et al.</i> , 2020	B	B	B	B	B	B	B	Basso rischio di bias
Morishima <i>et al.</i> , 2020	B	B	B	B	B	B	B	Basso rischio di bias
Ramirez <i>et al.</i> , 2019	B	B	B	A	B	B	B	Alcuni dubbi
Oikonomou <i>et al.</i> , 2019	B	B	B	A	B	B	B	Alcuni dubbi
Eide <i>et al.</i> , 2019	B	B	B	B	B	B	B	Basso rischio di bias
Siniarski <i>et al.</i> , 2018	B	B	B	B	B	B	B	Basso rischio di bias
Sawada <i>et al.</i> , 2016	B	B	B	B	B	A	B	Alcuni dubbi
Zebrowska <i>et al.</i> , 2015	B	A	B	A	A	A	B	Alto rischio di bias
Grenon <i>et al.</i> , 2015	B	B	B	A	B	B	B	Basso rischio di bias
Tousoulis <i>et al.</i> , 2014	B	A	B	A	B	B	B	Alcuni dubbi
Oh <i>et al.</i> , 2014	B	A	B	A	B	B	A	Alto rischio di bias
Miyoshi <i>et al.</i> , 2014	B	A	B	A	A	B	B	Alto rischio di bias
Sanders <i>et al.</i> , 2011	B	B	B	B	B	B	A	Alcuni dubbi
Singhal <i>et al.</i> , 2013	B	B	B	B	B	B	A	Alcuni dubbi

▶▶ continua

# Risultati 13/14



►► segue

Studi	Generazione di sequenza casuale	Occultamento dell'assegnazione	Segnalazione selettiva	Altre fonti di bias	Accecamento (partecipanti e personale)	Accecamento (valutazione degli outcome)	Dati di outcome incompleti	Rischio generale di bias
Siasos <i>et al.</i> , 2013	B	A	B	A	B	B	B	Alcuni dubbi
O. Hilman <i>et al.</i> , 2012	B	A	B	B	B	B	A	Alcuni dubbi
Bello <i>et al.</i> , 2013	B	A	B	B	B	B	B	Basso rischio di bias
Koh <i>et al.</i> , 2012	B	A	B	A	B	A	A	Alto rischio di bias
Haberka <i>et al.</i> , 2011	B	A	B	A	A	A	B	Alto rischio di bias
Mizia-Stec <i>et al.</i> , 2011	B	A	B	B	B	B	B	Alcuni dubbi
Moertl <i>et al.</i> , 2011	B	B	B	B	B	B	B	Basso rischio di bias
Wong <i>et al.</i> , 2010	B	B	B	B	B	B	B	Basso rischio di bias
Stirban <i>et al.</i> , 2010	B	B	B	A	B	B	B	Basso rischio di bias
Engler <i>et al.</i> , 2004	B	A	B	A	B	B	B	Alcuni dubbi
Dyerberg <i>et al.</i> , 2004	B	B	B	A	B	B	A	Alcuni dubbi
Rizza <i>et al.</i> , 2009	B	A	B	B	B	B	B	Alcuni dubbi
Woodman <i>et al.</i> , 2003	B	B	B	B	B	B	A	Alcuni dubbi
Wright <i>et al.</i> , 2008	B	B	B	A	B	B	A	Alcuni dubbi

# Risultati 14/14



**Tabella 3. Evidenza GRADE sulla funzione endoteliale degli Omega-3 rispetto al placebo**

CI: intervallo di confidenza; FMD: dilatazione flusso mediata; MCID: minima differenza clinicamente importante; MD: differenza media.

Valutazione della certezza							N. di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N. degli studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Inconsistenza	Trasferibilità/applicabilità delle prove	Imprecisione	Altre considerazioni	Omega-3	Placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
FMD												
35	Trial randomizzati	Non significativo	Non significativa <sup>a</sup>	Non significativa	Significativa <sup>b</sup>	Gradiente di risposta alla dose	1.191	1.214	–	MD 0,8% in più (da 0,3 a 1,3 in più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Importante

<sup>a</sup> Grave inconsistenza poiché  $I^2=82,5\%$ . Tuttavia, il valore di I era  $<50\%$  nel sottogruppo di studi con disegno crossover, la significatività, la direzione e l'entità dell'effetto sono rimaste invariate (MD: 2,4 [95% CI; 1,2; 3,6], N=6,  $I^2=34,3\%$ ); mancato declassamento.

<sup>b</sup> Grave imprecisione poiché la stima puntuale era inferiore al MCID per la FMD (MCID=1,11%); declassamento.

# Discussione e conclusioni 1/3



I risultati dei 32 RCT inclusi nella metanalisi indicano **un miglioramento significativo della funzione endoteliale valutata attraverso la FMD con dosaggi di Omega-3 compresi tra 0,6 e 4,9 g/die, per periodi variabili tra 3 e 48 settimane.**

Inoltre, i dati di una sotto-analisi hanno mostrato **un incremento significativo della FMD nei soggetti di età inferiore a 55 anni affetti da patologie e in coloro che avevano ricevuto dosaggi di Omega-3 superiori a 1 g/die per almeno 12 settimane.**

**La FMD rappresenta un parametro non invasivo per valutare la funzione endoteliale, associata alla capacità dei vasi sanguigni di dilatarsi in risposta agli aumenti del flusso ematico.**

**La disfunzione endoteliale, in cui è compromessa la FMD, costituisce un segno precoce di aterosclerosi ed è correlata a un incrementato rischio di eventi cardiovascolari.**

**Un miglioramento, anche lieve, di tale parametro (1%) è stato correlato a una riduzione del 17% di eventi cardiovascolari.**

# Discussione e conclusioni 2/3



Diversi studi hanno evidenziato **un ruolo degli Omega-3 sulle variazioni di vari parametri e meccanismi associati al miglioramento della funzione endoteliale**, tra cui:

- ▶ l'induzione di ossido nitrico (NO) a livello delle cellule endoteliali;
- ▶ la riduzione dell'espressione di molecole di adesione VCAM-1 e ICAM-1;
- ▶ la riduzione della flogosi e dell'aggregazione piastrinica.

Nonostante le limitazioni dovute all'eterogeneità degli studi analizzati, l'analisi GRADE può fornire una validità accettabile dei risultati ottenuti, con implicazioni significative per la prevenzione cardiovascolare sia primaria che secondaria, suggerendo **un beneficio degli Omega-3 nel miglioramento del valore di FMD, un parametro predittivo di eventi cardiovascolari.**

# Discussione e conclusioni 3/3



I dati della presente metanalisi rendono maggiormente corposa l'evidenza disponibile sull'uso degli Omega-3 in ambito cardiovascolare, confermandone i potenziali benefici nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari.

In tale contesto, una spiegazione plausibile per il beneficio osservato sugli esiti cardiovascolari derivante dall'uso degli Omega-3 potrebbe derivare dal miglioramento della FMD.

