

## Omega-3 e integratori multivitaminici nella prevenzione cardiovascolare: tanto rumore (e tanti soldi) per nulla

### Supplementazione di acidi grassi omega-3: quando l'evidenza vacilla

Diversi studi osservazionali, numerose metanalisi e pochi studi clinici randomizzati e controllati hanno di frequente acceso e diviso la comunità medico-scientifica sull'efficacia di usare olio di pesce e/o supplementazione di acidi grassi omega-3 (fino a 1 grammo al giorno) nella prevenzione delle malattie cardiovascolari in pazienti ad alto rischio senza (prevenzione primaria) o con (prevenzione secondaria) pregressa malattia cardiovascolare conclamata.

A supporto dell'efficacia in prevenzione cardiovascolare primaria erano vecchi studi osservazionali di popolazione basati sul consumo di pesce<sup>1</sup>. D'altro canto nessuna evidenza di beneficio di supplementazione alimentare con acidi grassi omega-3 in prevenzione primaria derivava da trial clinici in pazienti ipercolesterolemici senza un evento pregresso<sup>2</sup>, da una recente metanalisi su 77.917 soggetti, inclusi individui senza precedenti eventi cardiovascolari<sup>3</sup>, e da una recente Cochrane review<sup>4</sup>.

Nell'ambito della prevenzione cardiovascolare primaria, i pazienti diabetici hanno un posto particolare, in quanto presentano un livello di rischio cardiovascolare più elevato rispetto alla controparte di popolazione non diabetica, indipendentemente dalla presenza di altri fattori tradizionali di rischio associati<sup>5</sup>, anche in assenza di un precedente evento cardiovascolare. Lo studio ASCEND ha arruolato 15.480 pazienti diabetici (di tipo 1 o 2) senza precedente evento cardiovascolare, e li ha randomizzati a placebo vs supplementazione di acidi grassi omega-3 (1 g al giorno) per una durata media di 7,4 anni. Nessun beneficio in termini di riduzione di eventi vascolari maggiori è stato riscontrato nei 7740 pazienti assegnati alla supplementazione con omega-3 rispetto ai 7740 pazienti in placebo

(Figura)<sup>6</sup>. Nell'arco di oltre 7 anni di follow-up, nessuna evidenza di beneficio è stata inoltre osservata negli ultimi anni di trattamento, rispetto ai primi, escludendo anche un beneficio cumulativo a lungo termine del trattamento. Di particolare importanza è il fatto che ASCEND è uno degli studi clinici in ambito cardiovascolare di prevenzione primaria con durata più lunga (7,4 anni di esposizione giornaliera al supplemento di omega-3), e, nonostante la lunga durata, nessun beneficio era quindi evidente.

Pertanto, le evidenze attuali non mostrano nessun beneficio della supplementazione alimentare omega-3 in soggetti senza un precedente evento cardiovascolare, anche nel gruppo di pazienti a più alto rischio, come i pazienti diabetici. È da notare che in questo trial la supplementazione di omega-3 è stata fatta con una preparazione farmaceutica, quindi con contenuto controllato e analoga a quelle usate negli studi in prevenzione secondaria (per esempio, GISSI Prevenzione e GISSI HF). Esistono sul mercato numerose preparazioni di 'integratori alimentari', disponibili anche nei supermercati, il cui contenuto di omega-3 è variabile e inferiore a quello usato nei trial clinici, e per i quali non esistono evidenze di alcun genere, a parte quelle mostrate in spot pubblicitari di nessun valore scientifico e di grande valore commerciale.

Importante ricordare che il ruolo degli omega-3 in prevenzione cardiovascolare secondaria (per i quali avevano ottenuto autorizzazione e indicazione terapeutica nel post-infarto) è in corso di riconsiderazione da parte dell'Agenzia europea del farmaco (EMA)<sup>7</sup> in base ad una segnalazione e richiesta di revisione dei dati della Agenzia svedese del farmaco, che ha sollevato la necessità di rivedere la prescrivibilità e autorizzazione sulla base delle recenti metanalisi sopra riportate che includevano anche pazienti in prevenzione secondaria<sup>3,4,8</sup>. L'impiego di omega-3 in prevenzione secondaria è stato ulteriormente 'complicato' ed arricchito da un recente comunicato stampa dello sponsor del trial clinico REDUCE-IT, che ha impiegato dosi di 4 g/die (2 g bid) in pazienti ad alto rischio (definito come precedente evento cardiovascolare, o diabete mellito + un altro fattore di rischio cardiovascolare), con trigliceridemia  $\geq 200$  mg/dl, in terapia

con statine ed LDL-C compreso tra 40 e 100 mg/dl. Il trial avrebbe raggiunto l'endpoint primario di riduzione di eventi vascolari maggiori, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile con ospedalizzazione. Occorrerà aspettare la pubblicazione dello studio per comprendere il profilo rischio/beneficio<sup>9</sup>.

**Implicazioni economiche.** In Italia è stato stimato che, nel solo 2017, le vendite di prodotti OTC che contengono acidi omega-3 abbiano raggiunto i 31,5 milioni di euro<sup>10</sup>, con un trend in crescita rispetto agli anni precedenti. Maggiori fruitori di questo tipo di supplementazione in cosiddetta 'prevenzione cardiovascolare' sono le fasce di età comprese tra 55 e 75 anni, in cui il consumo di 'integratori alimentari' è quadruplicato negli ultimi 4 anni. Data la forza delle evidenze scientifiche di alto grado di qualità accumulate di recente (due metanalisi e un grande trial clinico controllato e randomizzato), è legittimo chiedersi se questa spesa sia giustificata in prevenzione cardiovascolare primaria, anche se è ovviamente a totale carico del cittadino.

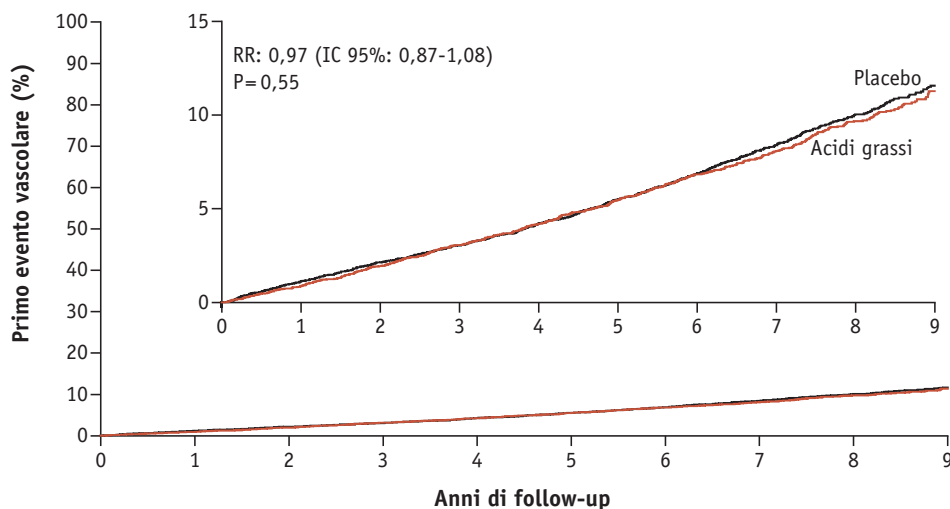
### Integratori multivitaminici: dove è l'evidenza?

L'elenco degli integratori alimentari/multivitaminici in Italia aggiornato a febbraio 2018 contiene 72.540 prodotti in commercio<sup>11</sup>, con un trend di spesa che nel 2018 sfiora i 3 miliardi di euro ed un chiaro trend di aumento negli ultimi anni (Figura).

Si calcola che circa 1/4 di questi consumi sia correlato a 'prevenzione cardiovascolare' e che quasi il 40% dei consumatori li usi dietro 'consiglio medico' in Italia (<https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000180.pdf>). Negli Stati Uniti 'soltanto' il 22% dei consumatori usa integratori alimentari su consiglio medico<sup>12</sup>, quasi la metà rispetto al panorama italiano<sup>11</sup>.

L'evidenza raccolta in trial clinici e in recenti grandi metanalisi non supporta né giustifica in alcun modo il 'consiglio' o l'uso di supplementi multivitaminici nella popolazione adulta in prevenzione cardiovascolare, primaria o secondaria che sia<sup>13</sup>. Già nel 2012 un grande trial clinico, controllato con placebo in quasi 15.000 medici americani seguiti per oltre 11 anni, non aveva mostrato nessun beneficio del supplemento

Studio ASCEND: primi eventi cardiovascolari seri nei pazienti diabetici con supplementazione alimentare versus placebo al follow-up a 7 anni. Modificata da The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379:1540-1550.



#### N. a rischio

Placebo	7740	7627	7503	7377	7222	7047	5792	3934	2224	1428
Acidi grassi	7740	7646	7519	7369	7218	7050	5804	3922	2198	1430
Beneficio cumulativo per 1000 pazienti nel gruppo con acidi grassi		3±2	2±2	0±3	0±3	0±4	1±4	3±5	4±6	3±7

multivitaminico su eventi cardiovascolari, infarto, ictus, mortalità cardiovascolare o mortalità globale<sup>14</sup>. Più di recente, una metanalisi su 2.019.862 partecipanti e 18.363.326 persone/anno di follow-up, non ha mostrato alcuna evidenza di beneficio dei supplementi multivitaminici sulla riduzione di mortalità cardiovascolare, ictus fatale e non fatale in soggetti con e senza un precedente evento cardiovascolare<sup>15</sup>. Inoltre l'analisi di tutti i trial clinici randomizzati non ha mostrato nessun beneficio di questi preparati versus placebo sull'incidenza di malattie cardiovascolari<sup>15</sup>.

### Conclusioni

Un ruolo centrale nel veicolare la corretta informazione e nel ridurre l'uso non supportato da alcuna evidenza scientifica di supplementazioni con omega-3, da soli o in combinazione, e di preparati multivitaminici è svolto dai medici di base e dai farmacisti, oltre che dagli specialisti nel settore cardiovascolare. Il cardine della prevenzione delle malattie cardiovascolari nella popolazione generale andrebbe basato su abitudini di vita 'sane', inclusa l'alimentazione (non i supplementi), prevenzione dell'obesità ad iniziare dalle fasce giovani della popolazione, diagnosi precoce di diabete, prevenzione di ipertensione e ipercolesterolemia, piuttosto che sull'uso indiscriminato e senza evidenze di questo tipo di integratori alimentari, economicamente impegnativi per il consumatore e senza benefici dimostrati.

Per la prescrivibilità in prevenzione secondaria (1 g/die nel post-infarto) delle preparazioni farmaceutiche contenenti acidi grassi omega-3 e relativi dosaggi sarà importante aggiornarsi sul parere dell'EMA nel prossimo futuro. Come pure sarà interessante seguire gli sviluppi regolatori di un eventuale uso 'ad alte dosi' (4 g/die) in pazienti ad alto rischio dopo la pubblicazione del REDUCE-IT.

**Bianca Rocca<sup>1</sup> e Alessandro Mugelli<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Professore Associato di Farmacologia,  
Università Cattolica, Roma;

<sup>2</sup>Professore Ordinario di Farmacologia,  
Università degli Studi di Firenze

### BIBLIOGRAFIA

1. Daviglius ML, Stamler J, Orenca AJ et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336 (15): 1046-1053.
2. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-1098.
3. Aung T, Halsey J, Kromhout D et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77,917 individuals. *JAMA Cardiol* 2018; 3 (3): 225-234.
4. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7: CD003177.
5. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-2222.
6. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379:1540-1550.
7. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Omega\\_3\\_acid\\_ethyl\\_esters\\_31/WC500246373.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Omega_3_acid_ethyl_esters_31/WC500246373.pdf).
8. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172 (9): 686-694.
9. <https://investor.amarincorp.com/node/15741/pdf>.
10. [http://www.federsalus.it/drive/File/documenti\\_news/1517392999Scheda%20sintesi\\_REV%20\(2\).pdf](http://www.federsalus.it/drive/File/documenti_news/1517392999Scheda%20sintesi_REV%20(2).pdf).
11. <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000180.pdf>.
12. Bailey RL, Gahche JJ, Miller PE et al. Why US adults use dietary supplements. *JAMA Intern Med* 2013; 173 (5): 355-361.
13. Haslam A, Prasad V. Multivitamins do not reduce cardiovascular disease and mortality and should not be taken for this purpose: how do we know that? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018; 11 (7): p e004886.
14. Sesso HD, Christen WG, Bubes V et al. Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' health study II randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308 (17): 1751-1760.
15. Kim J, Choi J, Kwon SY et al. Association of multivitamin and mineral supplementation and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018; 11 (7): e004224.