

# VII° Congresso Infermieristico

## «I tre volti della Sindrome Coronarica Acuta»

Il ruolo degli acidi grassi  
omega-6 / omega-3  
nell'infiammazione acuta  
e cronica

Paolo Di Muro

Università della Svizzera Italiana (USI)  
25 novembre 2017

*Associated Institute  
of the University of Zurich*



University of  
Zurich<sup>UZH</sup>



# Ruolo degli acidi grassi polinsaturi n-3 dopo sindrome coronarica acuta

Pier Luigi Temporelli<sup>1</sup>, Stefano Buda<sup>2</sup>, Stephen J. Greene<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Cardiologia Riabilitativa, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Veruno, Veruno (NO)

<sup>2</sup>CliCon, Health, Economics and Outcomes Research, Ravenna

<sup>3</sup>Division of Cardiology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA

The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in the secondary prevention of cardiovascular disease has recently been debated. The GISSI-Prevention trial demonstrated that supplementation with 1 g/day of eicosapentaenoic acid plus docosahexaenoic acid (EPA/DHA) was associated with a reduction in all-cause and cardiovascular mortality in patients with myocardial infarction. However, some subsequent meta-analyses, though not without methodological flaws, did not confirm the beneficial effect on cardiovascular mortality. More evidence has recently become available from the analysis of "real-world" data that point to the effectiveness of PUFA supplementation in reducing cardiovascular events in patients with recent acute coronary syndrome. Meantime, in the determination no. 94 by the Italian Medicines Agency (AIFA), reimbursement of PUFAs containing at least 85% of EPA and DHA has been recognized for 12 months in patients with acute coronary syndrome and ejection fraction >40% and for 18 months in those with ejection fraction ≤40%.

**Key words.** Acute coronary syndrome; Polyunsaturated fatty acids.

G Ital Cardiol 2016;17(7-8 Suppl 1):35-105

## IMPIEGO DEGLI ACIDI GRASSI POLINSATURI N-3 NEI PAZIENTI CON SINDROME CORONARICA ACUTA

È stato recentemente pubblicato sull'*American Journal of Cardiology*<sup>1</sup> uno studio osservazionale retrospettivo sugli effetti del trattamento con PUFA n-3 dopo infarto acuto del miocardio.

Obiettivo dello studio, che si è avvalso di analisi integrate di database ospedalieri di 5 Aziende Sanitarie Locali distribuite sul territorio nazionale, era valutare l'efficacia dei PUFA n-3 nella pratica clinica ("real world") in termini di mortalità per tutte le cause ed eventi cardiovascolari (reinfarto) in pazienti dimessi con diagnosi di infarto acuto del miocardio.

I dati analizzati sono stati desunti dalle schede di dimissio-

nati inclusi nello studio. Una caratterizzazione completa del paziente (fattori di rischio, precedenti ospedalizzazioni, vasculopatia periferica, insufficienza renale, disfunzione ventricolare e ricoveri per scompenso cardiaco) veniva quindi ottenuta analizzando tutti i dati disponibili a partire dai 12 mesi precedenti la diagnosi, fino a 12 mesi dopo la dimissione.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, il dato sulla terapia veniva confermato in presenza di almeno una prescrizione di inhibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, betabloccanti, PUFA n-3, antiaggreganti e statine. Per definire invece la diagnosi di diabete mellito o ipertensione vi dovevano essere almeno due prescrizioni di farmaci ipoglicemizzanti o antipertensivi durante il follow-up



## RISPOSTA DEL SISTEMA IMMUNITARIO

- **TRAUMA FISICO**
- **AGENTI MICROBIOLOGICI**
- **PRODOTTI CHIMICI NOCIVI**
- **REAZIONE DI IPERSENSIBILITA'**
- **PROCESSO NEUROGENO**

- **VASODILATAZIONE LOCALE ED AUMENTO DELLA PERMEABILITA' VASCOLARE**
- **INFILTRAZIONE DEI LEUCOCITI E DEI FAGOCITI NEL TESSUTO INTERESSATO**
- **DEGENERAZIONE TISSUTALE E FIBROSI**

# INFIAMMAZIONE

BENEFICA-PROTETTIVA

DOLORE

ARROSSAMENTO

CALORE

GONFIORE

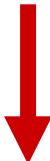
IPO-FUNZIONALITA'

**AMINE** (istamina e 5 idrossitriptamina)

**MEDIATORI PROTEICI** (IL-1 e TNF $\alpha$ )

**LIPIDI** (prostaglandine, leucotrieni, PAF)

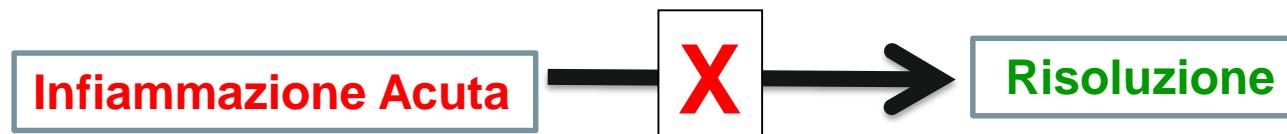
**EVENTO**



**Inizio risposta infiammatoria** →  $\omega-6$   
**Distruzione cellulare**



**Risoluzione antinfiammatoria** →  $\omega-3$   
**Ringiovanimento cellulare**



# INFIAMMAZIONE

BENEFICA-PROTETTIVA

FREDDA

SILENTE / SUB - ACUTA

STATO LATENTE DI ATTIVAZIONE IMMUNE



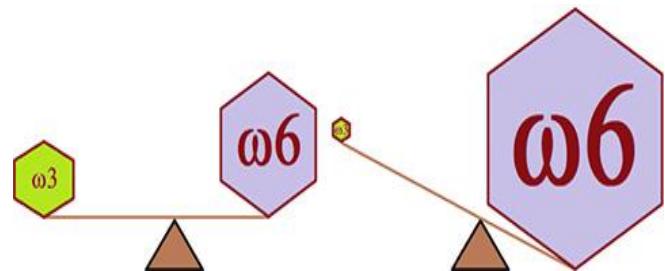
**Stress emozionale**

**Stress nutrizionale**

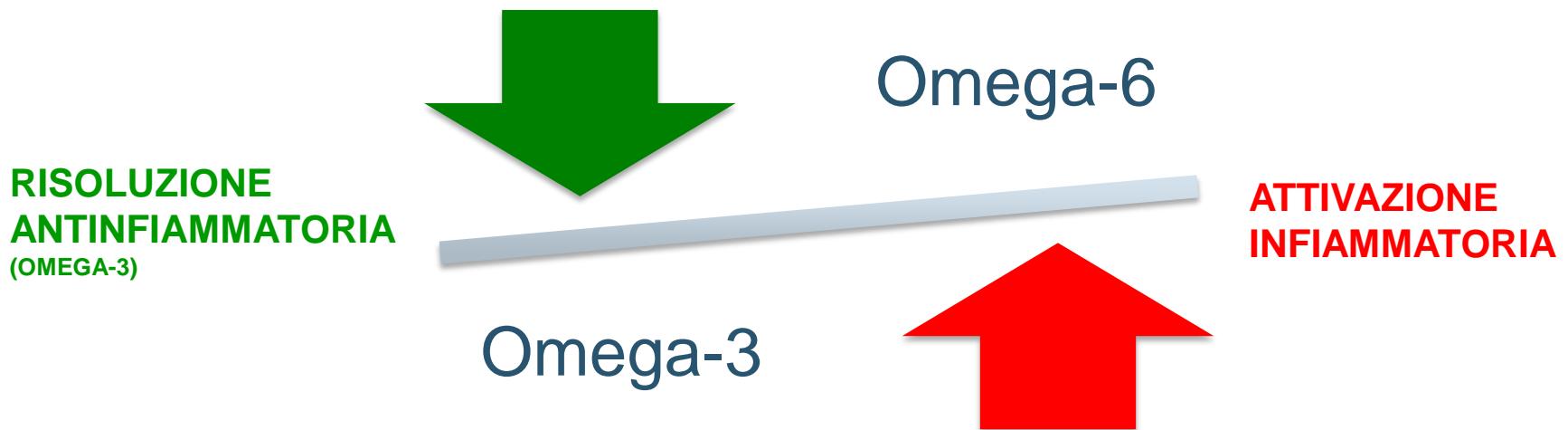
**Stress vitaminico da carenza**

**Stress fisico**

**causano irritazioni persistenti  
+ radicali liberi**



# SALUTOGENESI



**1929** G. Burr e M. Burr scoprirono l'acido linoleico (AL), capostipite della serie omega-6, e l'acido alfa-linolenico (ALA), capostipite della serie omega-3.



**1935 Ulf von Euler** scoprì delle molecole nella ghiandola prostatica a cui fu dato il nome di prostaglandine

**1971 Jhon R. Vane** spiegò il meccanismo di azione dell'aspirina rilevando che il farmaco modifica il livello degli eicosanoidi (*epilipossine - antinfiammatorie*)

**EICOSANOIDI** definiti anche super-ormoni perché nascono da tutte le cellule svolgono la loro funzione (controllori del sistema ormonale) e vengono metabolizzati in frazione di secondo

**1982** premio Nobel per la Medicina per la scoperta del ruolo degli eicosanoidi nello sviluppo delle malattie (*Vane e colleghi Samuelsson, Bergstrom*)

Format: Abstract ▾

Send to ▾

[Prev Med.](#) 2004 Jul;39(1):212-20.

## The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease?

[Harris WS<sup>1</sup>](#), [Von Schacky C.](#)[!\[\]\(7788761dd11d2339dd5cef7db9701cda\_img.jpg\) Author information](#)**Abstract**

**BACKGROUND:** Low intakes or blood levels of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids (EPA + DHA) are independently associated with increased risk of death from coronary heart disease (CHD). In randomized secondary prevention trials, fish or fish oil have been demonstrated to reduce total and CHD mortality at intakes of about 1 g/day. Red blood cell (RBC) fatty acid (FA) composition reflects long-term intake of EPA + DHA. We propose that the RBC EPA + DHA (hereafter called the Omega-3 Index) be considered a new risk factor for death from CHD.

**METHODS:** We conducted clinical and laboratory experiments to generate data necessary for the validation of the Omega-3 Index as a CHD risk predictor. The relationship between this putative marker and risk for CHD death, especially sudden cardiac death (SCD), was then evaluated in several published primary and secondary prevention studies.

**RESULTS:** The Omega-3 Index was inversely associated with risk for CHD mortality. An Omega-3 Index of > or = 8% was associated with the greatest cardioprotection, whereas an index of < or = 4% was associated with the least.

**CONCLUSION:** The Omega-3 Index may represent a novel, physiologically relevant, easily modified, independent, and graded risk factor for death from CHD that could have significant clinical utility.

Copyright 2004 The Institute for Cancer Prevention and Elsevier Inc.

PMID: 15208005 DOI: [10.1016/j.ypmed.2004.02.030](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2004.02.030)

[Indexed for MEDLINE]

**Ad oggi sono stati identificati oltre 100 eicosanoidi**

(Epilipossine – Leucotrieni – Lipossine – Prostaglandine – Trombossani – Resolvine – Acidi grassi idrossilati)

$\omega$ -3



EICOSANOIDI BUONI

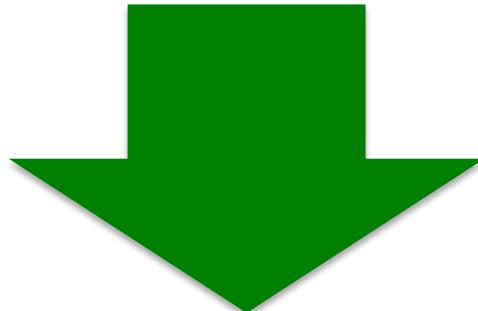
- Inibiscono aggregazione piastrinica
- Favoriscono la vasodilatazione
- Attenuano il dolore
- Inibiscono la proliferazione cellulare
- Stimolano la risposta immunitaria
- Migliorano l'efficienza mentale

$\omega$ -6

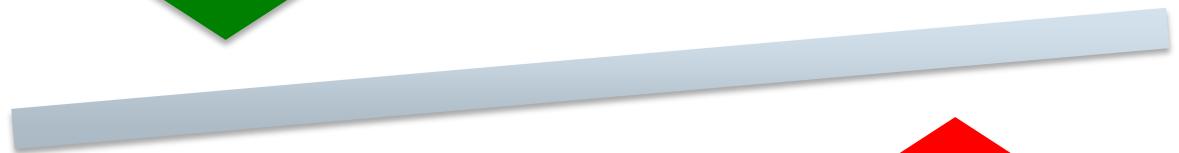


EICOSANOIDI CATTIVI

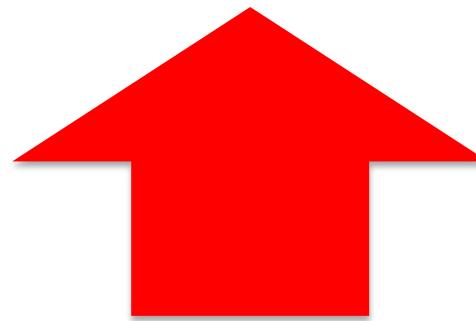
- Favoriscono aggregazione piastrinica
- Favoriscono la vasocostrizione
- Accentuano il dolore
- Favoriscono la proliferazione cellulare
- Deprimono la risposta immunitaria
- Peggiorano l'efficienza mentale



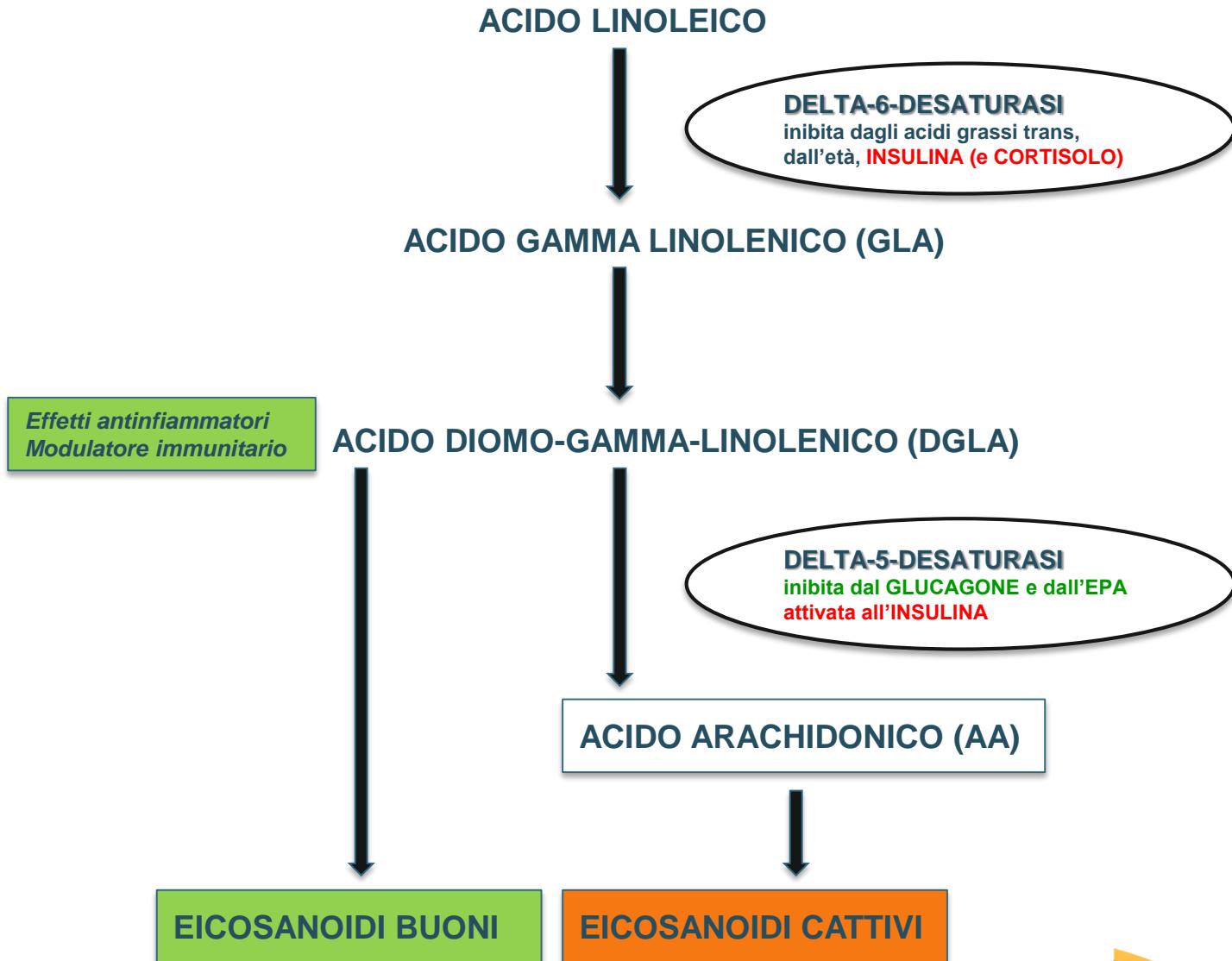
Omega-6



Omega-3



## Sintesi acidi grassi ω-6



	EPA	DHA	AA	DELTA 5 DES	AA/EPA	AA/DHA	$\omega$ -6 $\omega$ -3
1	1.1	6.9	19.8	8.1	18.0	2.9	5.9
2	2.8	4.8	18.7	9.4	6.7	3.9	3.3
3	0.8	4.1	16	9.4	20.0	3.9	6
4	0.9	5.6	14.7	11.3	16.3	2.6	4.7
5	1.1	5.7	17.2	8.2	15.6	3.0	4.7
6	0.8	3.3	16.1	7	20.1	4.9	7.2
7	0.8	5.5	18.4	9.2	23.0	3.3	4.9
8	0.5	4.8	15.4	9.1	30.8	3.2	5.6
9	0.6	5.7	18.9	7.9	31.5	3.3	5.8
10	0.5	5.2	18.6	6.9	37.2	3.6	6.3
11	1.2	5.5	20.1	15.5	16.8	3.7	4.9
12	1.4	7.5	16.8	5.3	12.0	2.2	3.5
13	1.3	6.8	17.1	10.1	13.2	2.5	3.7
14	1.4	4.9	17.8	9.4	12.7	3.6	5
15	0.7	6.2	19.2	7.4	27.4	3.1	4.6
16	0.6	6.4	16.7	5.6	27.8	2.6	4.7
17	1.4	7.8	17.9	9.4	12.8	2.3	3.2
18	0.8	5.9	20.1	10.1	25.1	3.4	5
19	0.9	6.1	18.8	9.9	20.9	3.1	4.8
20	0.8	5.9	16.1	4.7	20.1	2.7	4.7
21	1.2	7.1	19.7	9.9	16.4	2.8	3.9
22	1	6.8	19.6	8.5	19.6	2.9	4.1
23	0.3	2	19.6	11.5	65.3	9.8	9.4
24	0.9	4.8	17.1	8.6	19.0	3.6	5.7
25	1.4	6.2	18.5	8.4	13.2	3.0	4.3
26	2.7	7.4	13.7	6	5.1	1.9	3
27	0.7	7.4	16.5	9.2	23.6	2.2	3.8
28	0.9	5.6	18.5	16.8	20.6	3.3	5.4
29	4.4	6.4	14.6	9.7	3.3	2.3	2.7
30	0.9	5.9	18.8	9.4	20.9	3.2	4.8
31	0.3	3.4	19.9	7.4	66.3	5.9	9.4
32	0.8	5.8	18.4	12.3	23.0	3.2	5
33	5.5	7.2	12.3	9.5	2.2	1.7	1.8

18%

 $\omega$ -6  $\omega$ -3

67%

AA Olii di semi  
Allevamento intensivo

58%

DELTA-5-DESATURASI

91%

AA/EPA

**DELTA-5-DESATURASI**  
inibita dal GLUCAGONE e  
dall'EPA attivata all'INSULINA

g.c. F. Vaghi - Lipidomica – Lipinutragerm  
Prof.ssa C. Ferreri - Primo ricercatore presso ISOF-CNR Area della Ricerca di Bologna

Intervalli di valori ottimali in controlli sani descritti in: Ferreri C., Chatgilialoglu C. (2012) Role of fatty acid-based functional lipidomics in the development of molecular diagnostics tools. Expert Review of Molecular Diagnostics, 12, 767-780  
e in: Ferreri, C. et al. (2017) Fatty acids in membranes as homeostatic, metabolic and nutritional biomarkers: recent advancements in analytics and diagnostics. Diagnostics, 7(1), 1; doi:10.3390/diagnostics7010001.



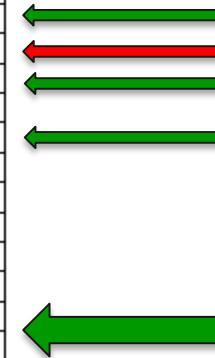
	EPA	DHA	AA	DELTA 5 DES	AA/EPA	AA/DHA	$\omega$ -6	$\omega$ -3
<b>1</b>	1.5	5.9	<b>18.4</b>	<b>14.2</b>	<b>12.3</b>	3.1		4.1
<b>2</b>	0.7	6.2	<b>18.3</b>	<b>11.4</b>	<b>26.1</b>	3.0		4.7
<b>3</b>	1.2	6.4	<b>19.8</b>	<b>13.2</b>	<b>16.5</b>	3.1		4
<b>4</b>	0.5	5.8	<b>20.3</b>	<b>10.7</b>	<b>40.6</b>	3.5		5.1
<b>5</b>	0.5	6.3	12.4	<b>12.4</b>	<b>24.8</b>	2.0		<b>7.2</b>
<b>6</b>	<b>0.2</b>	4.2	<b>19.9</b>	8	<b>99.5</b>	<b>4.7</b>		<b>8.3</b>
<b>7</b>	0.9	6.8	15.6	6.2	<b>17.3</b>	2.3		3.8
<b>8</b>	3.1	6.8	14	4.8	4.5	2.1		3.1
<b>9</b>	3.3	6.2	13	<b>10.8</b>	3.9	2.1		2.7
<b>10</b>	<b>0.5</b>	<b>4.3</b>	<b>21.2</b>	<b>10.1</b>	<b>42.4</b>	<b>4.9</b>		<b>7.2</b>

Cardiologia Riabilitativa e Preventiva - CCT  
 Prof.ssa C. Ferreri - Primo ricercatore presso ISOF-CNR Area della Ricerca di Bologna

Intervalli di valori ottimali in controlli sani descritti in: Ferreri C., Chatgilialoglu C. (2012) Role of fatty acid-based functional lipidomics in the development of molecular diagnostics tools. Expert Review of Molecular Diagnostics, 12, 767-780  
 e in: Ferreri, C. et al, (2017) Fatty acids in membranes as homeostatic, metabolic and nutritional biomarkers: recent advancements in analytics and diagnostics. Diagnostics, 7(1), 1; doi:10.3390/diagnostics7010001.



ACIDI GRASSI	%	VALORI MEDI*
PALMITICO C16:0	22.149	22.89±2.15
PALMITOLEICO C16:1	0.897	1.53±0.73
STEARICO C18:0	9.161	11.29±2.06
OLEICO C18:1	26.272	24.14±3.87
LINOLEICO (omega-6) C18:2	22.110	21.54±3.70
alfa-LINOLENICO (omega-3) C18:3	0.528	1.69±0.77
gamma-LINOLENICO (omega-6) C18:3	0.143	0.48±0.22
EICOSATRIENOICO (omega-6) C20:3	1.383	1.92±0.57
ARACHIDONICO (omega-6) C20:4	7.967	11.02±2.10
EPA (omega-3) C20:5	3.675	0.98±0.40
DPA (omega-3) C22:5	1.655	1.25±0.49
DHA (omega-3) C22:6	4.064	3.06±1.13
% SATURI	31.311	34.17±2.92
% MONOINSATURI	27.169	25.62±4.17
% POLIINSATURI	41.520	40.19±4.20
% OMEGA-6	31.604	34.48±4.05
% OMEGA-3	9.917	5.71±1.85
OMEGA-6/OMEGA-3	3.187	6.77±2.76
<b>AA/EPA</b>	<b>2.171</b>	<b>\$</b>



\$ Valori riportati da : Barry Sears : La Zona Omega-3 Rx, Sperling e Kupfer Ed. 2003

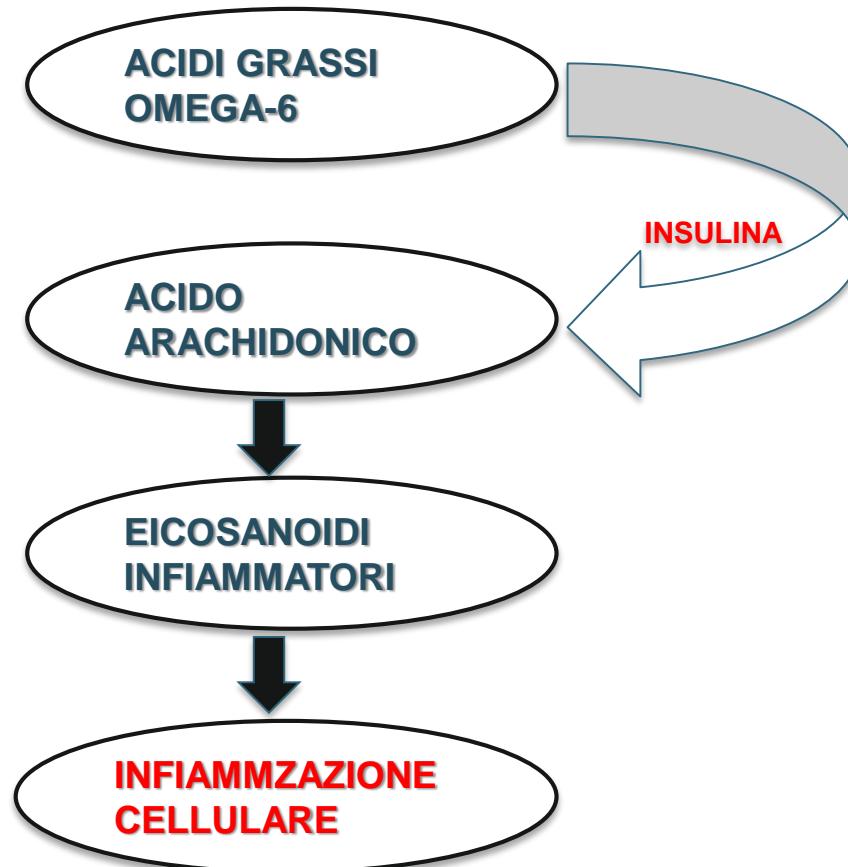
- >15 Valore altamente superiore rispetto a quello ideale  
10 Valore critico  
3 Buone condizioni  
1.5 Condizioni ideali

**DELTA-5-DESATURASI 5,96 (no iper-attivo)**

**AA/DHA 1,96 (1,6 – 3,6)**

\* Valori medi statistici ottenuti da una popolazione italiana

Prof. Angela Maria Rizzo



## RISOLUZIONE ANTINFIAMMATORIA

CALMA INSULINICA

40-45 gr CHO per pasto

ADEGUATO  
APPORTO PROTEICO

QUALITA' PROTEICA

QUALITA' DEI GRASSI

MONOINSATURI

INTEGRAZIONE  
(eventuale)

CERTIFICATA

Mercurio meno di 10 parti per miliardo  
Diossine meno di 1 parte per trilione  
PCB meno di 45 parti per miliardo

## BIBLIOGRAFIA

1. Greene SJ, Temporelli PL, Campia U, et al. Effects of polyunsaturated fat-ty acid treatment on postdischarge out-comes after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2016;117:340-6.
2. Tang WH, Samara MA. Polyunsaturated fatty acids in heart failure: should we give more and give earlier? J Am Coll Cardiol 2011;57:880-3
3. CardioPulse articles. Eur Heart J 2015;36:2023-30.
4. Bang HO, Dyeberg J, Hjorne N. The composition of food onsumed by Greenland Eskimos. Acta Med Scand 1976;200:69-7.
5. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). Lancet 1989;2:757-61
6. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999;354:447-55.
7. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulation 2002;105:1897-1903
8. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2002;112:298
9. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. JAm Coll Cardiol 2011;58:2047-67.
10. Ghio S, Scelsi L, Latini R, et al.; GISSI-HF Investigators. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatinon left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. Eur J Heart Fail 2010;12:1345-53.
11. Heydari B, Abbasi SA, Shah R, et al. Effect of purified omega-3 fatty acids on reducing left ventricular remodeling after acute myocardial infarction (OMEGA-REMODEL study): a double-blind randomized clinical trial. J Cardiovasc Magn Reson 2015;17(Suppl 1):O7.
12. Nishio R, Shinke T, Okate H, et al. Stabilizing effect of combined eicosapentaenoic acid and statin therapy on coronary thin-cap fibroatheroma. Atherosclerosis 2014;234:114-9.
13. Macchia A, Romero M, D'Ettorre A, Tognoni G, Mariani J. Exploratory analysis on the use of statins with or without n-3 PUFA and major events in patients discharged for acute myocardial infarction: an observational retrospective study. PLoS One 2013;8:e62772.
14. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012;308:1024-33.
15. Greco C, Bovenzi FM, Berti S, et al. Documento ANMCO/GICR-IACPR/GISE L'organizzazione dell'assistenza nella fase post-acuta delle sindromi coronarie. G Ital Cardiol 2014;15(1 Suppl 1):3S-27S
16. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM; Alpha Omega Trial Group. N-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. N Engl J Med 2010;363:2015-26

# GRAZIE

per l'attenzione

Paolo Di Muro

Università della Svizzera Italiana (USI)  
25 novembre 2017

*Istituto Associato  
all'Università di Zurigo*



Universität  
Zürich<sup>UZH</sup>

