

## Omega 3 e salute cardiovascolare

**Franca Marangoni, Andrea Poli**

Nutrition Foundation of Italy

### Introduzione

L'associazione tra l'assunzione di acidi grassi omega 3 con la dieta e la prevenzione cardiovascolare è oggetto di molti studi da quando, alla metà del secolo scorso, un ricercatore danese notò la bassissima frequenza di morti per infarto del miocardio tra gli abitanti del distretto di Umanack in Groenlandia. Confrontando la dieta eschimese con quella dei Danesi, popolazione con un'alta incidenza di infarto, egli trovò che essa si differenziava soprattutto per il contenuto di grassi, simili per quantità ma diversi per tipologia. Infatti la dieta danese, basata principalmente sui grassi animali sia visibili, usati cioè per condire e cucinare, che invisibili, contenuti soprattutto nelle carni, era ricca di grassi saturi. Diversamente gli Eschimesi si cibavano quasi esclusivamente di pesce, col quale assumevano grandi quantità di grassi polinsaturi della serie omega 3<sup>1</sup>.

La relazione tra dieta ricca di pesce e protezione cardiovascolare è stata in seguito confermata da studi epidemiologici condotti in diversi Paesi, che hanno collocato gli omega 3 tra i composti naturali più interessanti per le possibili applicazioni terapeutiche. Infatti sia direttamente che attraverso i loro prodotti metabolici, questi composti possono agire come antiaritmici, ipotrigliceridizzanti, antitrombotici, antinfiammatori. Effetti benefici sono stati poi descritti per particolari stati patologici: migliorano lo stato di pazienti affetti da asma, artrite reumatoide, psoriasi, morbo di Crohn; riducono i sintomi di alcune malattie del sistema nervoso, come la depressione e la schizofrenia; contribuiscono a prevenire malattie neurodegenerative come l'Alzheimer.

### Ruolo biologico e funzionale

Il termine omega 3 si riferisce ad alcuni acidi grassi che presentano 3 o più doppi legami nella catena carboniosa. Come altri acidi grassi entrano a far parte delle membrane cellulari ma, grazie alle loro proprietà chimico-fisiche, ne determinano le caratteristiche di fluidità indispensabili allo svolgimento di tutti i processi che hanno luogo nella cellula. La presenza degli omega 3 nelle cellule

di organi e tessuti, quindi, ne migliora la funzionalità e regola il metabolismo generale del nostro corpo.

In natura esistono vari tipi di omega 3: l'acido alfa linolenico, di origine vegetale, a diciotto atomi di carbonio, e gli omega 3 a lunga catena, rispettivamente acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA), contenuti in quantità rilevanti nel pesce soprattutto dei mari freddi (Tab. I).

L'acido alfa linolenico è il precursore di EPA e DHA. È presente in concentrazioni elevate in alcuni oli (es. canola, soia) e in misura minore nei vegetali, soprattutto nelle noci, nella verdura a foglia verde come gli spinaci, nei legumi e nei cereali. L'ampia presenza negli alimenti di questo acido grasso, indispensabile per la vita delle nostre cellule, rappresenta un aspetto rilevante per la salute, dal momento che non viene sintetizzato da organi e tessuti e pertanto deve essere necessariamente assunto con la dieta (è infatti un acido grasso essenziale). L'organismo dei mammiferi possiede tutti gli strumenti enzimatici necessari per convertire l'acido alfa linolenico in EPA e DHA, ma tale processo nell'uomo non sembra essere completamente efficiente<sup>2</sup>. Anche l'apporto di EPA e DHA preformati con gli alimenti è pertanto importante per la salute.

Queste osservazioni acquisiscono importanza soprattutto in alcune condizioni fisiologiche come la gravidanza e l'allattamento: durante le ultime settimane nel grembo materno, e nei primi mesi di vita post natale, si completa infatti lo sviluppo del cervello e della retina del neonato, organi molto specializzati e particolarmente ricchi di DHA, che è indispensabile per le loro funzioni. È quindi evidente come l'alimentazione materna prima e la dieta neonatale poi debbano garantire l'apporto adeguato non solo di calorie e di tutti i nutrienti, ma anche di omega 3. A questo proposito il latte materno si differenzia dal latte vaccino non solo per la particolare composizione proteica, ma anche per la composizione lipidica, ed in particolare per il contenuto di acidi grassi polinsaturi a lunga catena, assenti nel latte di mucca. Con il latte materno il bambino assume in media circa 10 mg di DHA per kg di peso al giorno: molto più di un adulto a dieta occidentale che ne assume 1-3 mg per kg di peso al giorno. Sulla base di queste acquisizioni i pediatri e i nutrizionisti hanno sancito l'importanza degli omega 3 nell'alimentazione per la prima infanzia<sup>3</sup>.

TABELLA I

## Livelli di omega 3 in diversi alimenti (g/100g).

	EPA	DHA	EPA + DHA
Salmone	1,008	0,944	1,952
Aringa	0,709	0,862	1,571
Acciuga	0,538	0,911	1,449
Sgombro	0,329	1,012	1,341
Trota	0,260	0,668	0,928
Pesce spada	0,108	0,531	0,639
Branzino	0,161	0,434	0,595
Calamari	0,146	0,342	0,488
Cozze	0,188	0,253	0,441
Sogliola	0,093	0,106	0,199
Merluzzo	0,064	0,120	0,184
Uova	0,004	0,037	0,041

Dati elaborati da USDA National Nutrient Database for Standard Reference 2010 e Tabelle di composizione degli alimenti INRAN 2010.

## Riduzione del rischio cardiovascolare: osservazioni epidemiologiche e cliniche

Le prime osservazioni sulla riduzione del rischio cardiovascolare hanno presto trovato conferma in alcuni importanti studi epidemiologici.

Dal *Chicago Western Electric Study*, per il quale 1822 uomini di età compresa tra 40 e 55 anni sono stati seguiti per 30 anni<sup>4</sup>, è emerso che i consumatori di almeno 35 g di pesce al giorno presentavano un rischio di infarto pressoché dimezzato rispetto a coloro che non mangiavano pesce. In particolare, l'incidenza di tutte le malattie coronariche risultava ridotta del 38%, quella di tutte le malattie cardiovascolari del 24%, mentre la mortalità per tutte le cause era diminuita, anche se in modo non significativo. Anche tra le donne reclutate per il *Nurses' Health Study*<sup>5</sup> è stata osservata una riduzione del 35% del rischio di malattia coronarica in associazione al consumo di almeno 5 porzioni di pesce alla settimana rispetto all'assunzione occasionale (meno di una volta al mese) di questo alimento. Analisi più dettagliate hanno permesso agli autori della ricerca di concludere che l'effetto protettivo riguardava soprattutto la morte improvvisa, il cui rischio relativo era di fatto dimezzato tra le forti consumatrici di pesce rispetto alle consumatrici occasionali, e che gli omega 3 assunti con il pesce erano in buona parte responsabili dei benefici osservati. Già ad una razione giornaliera di questi acidi grassi pari allo 0,08% delle calorie totali corrispondeva una riduzione del 30% degli eventi coronarici fatali.

Secondo uno studio prospettico condotto su una popolazione maschile, anche la composizione in acidi grassi determinata all'inizio dello studio, che è strettamente dipendente dall'apporto degli acidi grassi stessi con la dieta, correla col rischio di morte improv-

visa per cause cardiache nel corso di 17 anni<sup>6</sup>. Suddividendo i pazienti in quartili sulla base dei livelli percentuali di omega 3 a lunga catena (cioè EPA e DHA) sugli acidi grassi totali, gli autori hanno rilevato una correlazione inversa e significativa tra i livelli di omega 3 (che variavano dal 2,12 al 10,2% degli acidi grassi totali stessi) ed il rischio relativo di morte improvvisa.

Anche il rischio di ictus, soprattutto di natura ischemica, sembra essere ridotto in associazione a livelli elevati di assunzione di pesce, come indicano i risultati ottenuti nell'ambito del NHANES I (*National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study*), secondo i quali il consumo di almeno una porzione di pesce alla settimana riduce tale rischio di quasi il 75% per donne di età compresa tra i 45 e i 64 anni, e del 50% circa per quelle nella fascia di età tra 65 e 74 anni<sup>7</sup>.

Tra gli studi di intervento, il primo a valutare gli effetti della supplementazione con omega 3 in pazienti a rischio cardiovascolare elevato è stato il cosiddetto "GISSI-Prevenzione", condotto in 172 centri cardiologici italiani su più di 11.000 pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico, che sono stati trattati con omega 3 sotto forma di etilesteri, con vitamina E da sola, con omega 3 più vitamina E o con placebo per 3 anni e mezzo circa.

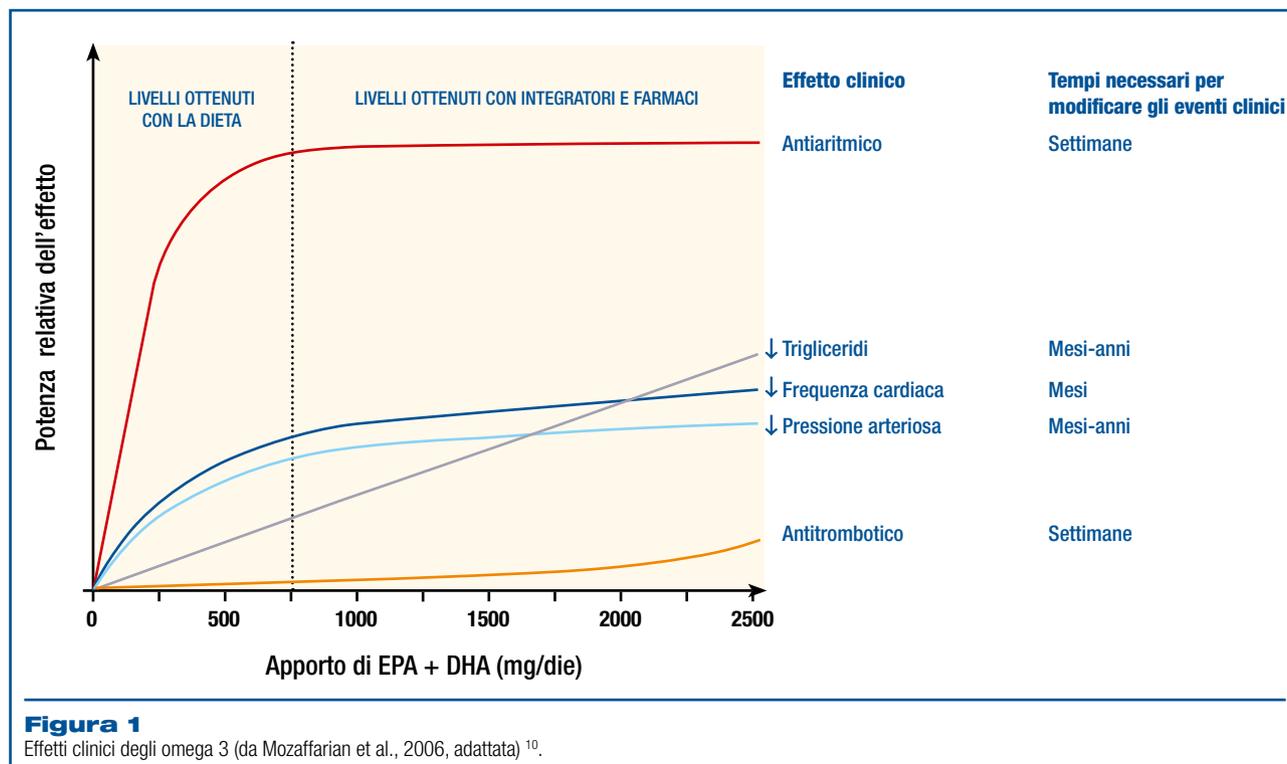
Al termine del periodo di studio il trattamento con omega 3 si è dimostrato efficace nella riduzione del 10-15% dell'incidenza della mortalità per infarto del miocardio, e del 40% della morte improvvisa. È stato calcolato che, trattando con 1 g di omega 3 al giorno 1.000 pazienti, è possibile salvare circa 20 vite umane in 3 anni e mezzo. L'efficacia degli omega 3 si manifestava già dopo 3 mesi di trattamento nei confronti della mortalità totale, e dopo 4 verso la morte improvvisa. Questi evidenti e precoci benefici confermano almeno in parte l'attività antiaritmica degli omega 3<sup>8</sup>.

Un altro trial di grosse dimensioni (*Japan EPA Lipid Intervention Study*, JELIS) condotto su 18.645 soggetti con franca ipercolesterolemia, ha dimostrato che la supplementazione con EPA (1,8 g/die), in aggiunta alla statina, è in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari fatali del 19% a 5 anni, e che tale terapia combinata è sicura e più efficace di quella con il solo farmaco<sup>9</sup>.

I benefici degli omega 3 in prevenzione cardiovascolare sono stati oggetto di una metanalisi pubblicata su JAMA<sup>10</sup>, i cui risultati sono riassunti nella Figura 1. L'effetto antiaritmico è evidente già a livelli di assunzione ottenibili con il consumo regolare di alimenti naturalmente ricchi in omega 3, con la conseguente riduzione del rischio di morte improvvisa e di eventi coronarici fatali già dopo alcune settimane. Con dosi più elevate si possono ottenere altri effetti clinici rilevanti (riduzione dei trigliceridi e del rischio di trombosi) che richiedono però tempi più lunghi di assunzione (mesi/anni).

## Meccanismo d'azione

I meccanismi mediante i quali gli acidi grassi polinsaturi della serie omega 3 esercitano effetti protettivi a livello cardiovascolare sono sia funzionali che metabolici: essi determinano una maggiore fluidità di membrana, migliorano la funzione endoteliale (valutata sia direttamente sia mediante il dosaggio di molecole di



adesione delle quali essi riducono l'espressione genica), modulano l'aggregazione piastrinica, intervengono sul metabolismo degli eicosanoidi, stabilizzano le lesioni ateromasiche, e sono dotati di una significativa azione di tipo antiaritmico (Tab. II) <sup>11</sup>.

**TABELLA II**  
**Fattori coinvolti nel rischio cardiovascolare e modulati dagli omega 3.**

Trigliceridemia plasmatica (a digiuno e post prandiale)	↓
Produzione di chemoattrattori	↓
Produzione di fattori di crescita	↓
Espressione di molecole di adesione	↓
Produzione di eicosanoidi e citochine pro-infiammatorie	↓
Pressione arteriosa	↓
Rilasciamento endoteliale	↑
Trombosi	↓
Aritmia cardiaca	↓
Variabilità del ritmo cardiaco	↑
Stabilità della placca aterosclerotica	↑?

Da Calder, 2004, mod. <sup>11</sup>.

A livello del profilo lipidico, gli omega 3 esercitano sostanzialmente un'azione ipotrigliceridemizzante, riducendo la sintesi e la secrezione epatica delle VLDL. Tale effetto è più marcato in presenza di ipertrigliceridemia basale e, talora, può essere accompagnato da un lieve aumento della colesterolemia LDL. La metanalisi di numerosi studi di intervento ha permesso di rilevare che l'effetto degli omega 3 sulla lipidemia è dose dipendente <sup>12</sup>: una riduzione significativa della trigliceridemia si osserva in genere con un dosaggio pari o superiore a 3 g al giorno, mentre al di sotto di questi dosi gli effetti sui trigliceridi sono praticamente trascurabili. Il già citato GISSI-Prevenzione, ha confermato che una dose giornaliera di circa 1 g di omega 3 non modifica apprezzabilmente la trigliceridemia.

Da un punto di vista metabolico, gli omega 3 riducono principalmente i trigliceridi serici attraverso un aumento dell'ossidazione degli acidi grassi, diminuendone inoltre la sintesi e modulando la composizione dei fosfolipidi di membrana. Il contemporaneo aumento del colesterolo HDL, in genere blando e spesso assente, è probabilmente mediato da una inibizione dell'enzima *Cholesteryl Ester Transfer Protein* (CETP). Per quanto riguarda invece le LDL, gli omega 3 interverrebbero aumentandone il diametro (una caratteristica che ne ridurrebbe l'aterogenicità) ma senza ridurne i livelli plasmatici.

L'effetto diretto di miglioramento della funzione endoteliale indotto dagli omega 3 è dimostrato da uno studio condotto su pazienti ipercolesterolemici, nei quali la risposta all'infusione di acetilcolina, significativamente inferiore, all'inizio dello studio, rispetto a quella osservata in soggetti normocolesterolemici, è stata ripristi-

nata dopo la supplementazione con trigliceridi degli acidi grassi omega 3.

Più recentemente sono stati presi in considerazione gli effetti degli omega 3 della dieta anche su alcuni marker infiammatori, i cui livelli elevati sono stati associati all'insorgenza della patologia aterosclerotica. I risultati di uno studio condotto su un sottogruppo della popolazione femminile reclutata per il *Nurses Health Study*, per esempio, indicano che i livelli di assunzione più elevati di omega 3 (1,4-3,3 g al giorno), si associano a basse concentrazioni ematiche di PCR (proteina C reattiva), IL-6 (interleuchina 6), sICAM (*soluble Intracellular Adhesion Molecule*) e sVCAM (*soluble Vascular Adhesion Molecule*), tutte molecole coinvolte nei processi infiammatori. Questi dati suggeriscono pertanto che l'effetto preventivo degli omega 3 della dieta nei confronti del rischio cardiovascolare possa essere, almeno in parte, attribuibile all'intervento di questi grassi sull'infiammazione e sull'attivazione endoteliale <sup>13</sup>.

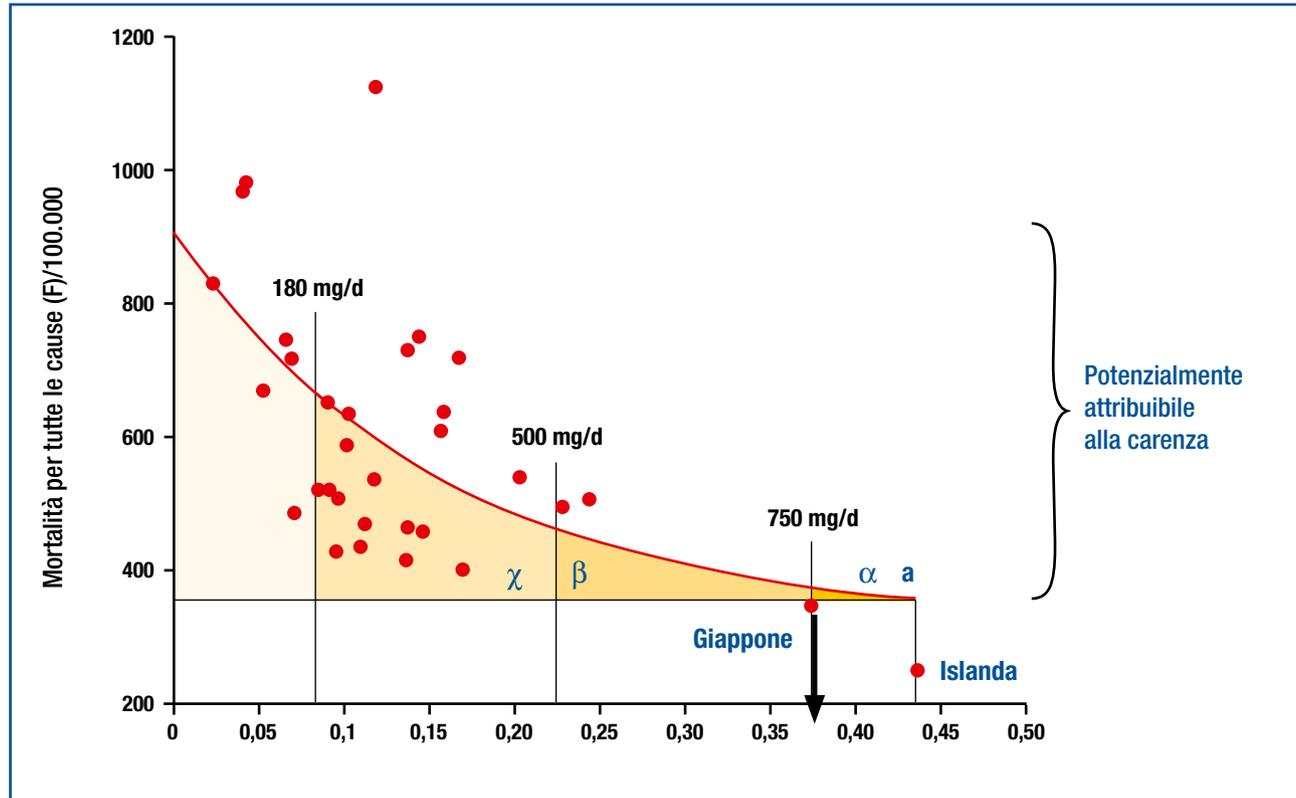
Una conferma dell'associazione diretta tra omega 3 e stabilità della placca ci viene fornita da uno studio di intervento condotto su pazienti in attesa di endarterectomia carotidea, supplementati con grassi alimentari di diversa origine, nei quali il trattamento con omega 3 ha influenzato la placca, sia dal punto di vista della composizione in acidi grassi (con l'arricchimento in omega 3) che dal punto di vista morfologico, con la formazione di un cappuccio

fibroso più spesso, una riduzione dell'infiammazione ed una maggiore stabilità. Proprio quest'ultimo aspetto potrebbe spiegare la riduzione di eventi cardiovascolari fatali e non fatali, associata all'aumento dell'apporto di omega 3 <sup>14</sup>.

L'efficacia degli omega 3 nella prevenzione delle aritmie cardiache è stata valutata indirettamente, per dosaggi che non influenzano la pressione arteriosa né il profilo lipidico, grazie all'analisi della composizione in acidi grassi dei lipidi circolanti che riflette perfettamente la composizione dei grassi della dieta: maggiore è l'apporto alimentare di omega 3 e più elevata è infatti la loro concentrazione nei lipidi ematici. Da una metanalisi di studi osservazionali e clinici è stata ricavata una "scala" dei livelli circolanti di omega 3 a lunga catena (cioè della somma dei livelli di EPA e DHA): essa mostra che ai livelli più elevati corrisponde una maggiore protezione nei confronti del rischio di mortalità per cause cardiovascolari, mentre a quelli più bassi corrisponde un rischio maggiore <sup>15</sup>.

### Livelli di consumo e raccomandati

Una review di alcuni anni addietro <sup>16</sup> ha preso in considerazione i livelli di assunzione di omega 3 totali (alfa linolenico, EPA e DHA insieme) in 38 paesi: essi sono molto variabili e vanno dallo 0,023% delle calorie totali in Bulgaria allo 0,435% in Islanda. In Italia gli stessi autori calcolano un apporto medio pari allo 0,096%



**Figura 2**

Livelli di assunzione di omega 3 con la dieta e riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause (da Hibbeln et al., 2008, mod.) <sup>16</sup>.

delle calorie totali: vi possono essere tuttavia notevoli differenze sia individuali che regionali in rapporto alle abitudini alimentari e soprattutto al consumo di pesce.

Dosi giornaliere di omega 3 raggiungibili con la dieta equilibrata possono essere sufficienti per ridurre il rischio cardiovascolare (Fig. 2).

L'American Heart Association<sup>17</sup> ha definito auspicabile una dieta ricca di omega 3, che si possono assumere con almeno due porzioni alla settimana di pesce e utilizzando grassi vegetali contenenti acido alfa linolenico (canola, soia, ecc.) e suggerisce, per i pazienti con documentato rischio cardiovascolare, il consumo di circa 1 g al giorno di EPA e DHA, preferibilmente da pesci grassi, ma anche da integratori alimentari.

L'EFSA, l'agenzia europea per la sicurezza alimentare, su richiesta della Commissione Europea e valutando le indicazioni delle principali società scientifiche internazionali, ha definito nell'ordine di 250 mg al giorno l'apporto di riferimento per gli omega 3 a lunga catena.

Anche un gruppo di esperti supportati dalla FAO e dall'OMS, in un documento congiunto pubblicato nel 2009<sup>18</sup> sul ruolo dei grassi e degli acidi grassi nella nutrizione umana, ha indicato in 250 mg/die l'apporto minimo giornaliero raccomandato di EPA + DHA come parte di una dieta sana rivolta alla prevenzione di patologie cardiovascolari.

Per le donne in gravidanza e allattamento le raccomandazioni vanno incrementate ad un minimo di 300 mg/die di cui almeno 200 come DHA.

Lo sviluppo di alimenti funzionali ha favorito la disponibilità sul mercato di prodotti arricchiti in omega 3 che possono risultare di estrema utilità per aumentare l'assunzione media giornaliera di EPA e DHA contribuendo a soddisfare il fabbisogno raccomandato. In particolare alcuni di essi, come ad esempio il latte, garantiscono un'alta efficienza dell'assorbimento a livello intestinale e il consumo regolare si traduce in significativi aumenti dei livelli plasmatici di questi acidi grassi<sup>19</sup>.

## Conclusioni

Un apporto adeguato di acidi grassi omega 3, in sintesi, rappresenta sicuramente uno strumento importante per ridurre il rischio cardiovascolare e, in particolare, di morte improvvisa. Allo stato attuale delle conoscenze, un'assunzione equilibrata di alimenti ricchi di omega 3 a lunga catena (EPA e DHA) costituisce, in tal senso, l'opzione probabilmente migliore. Laddove tale assunzione, per vari motivi, sia impossibile o difficoltosa, l'uso di alimenti integrati può giocare un importante ruolo di supporto.

## Bibliografia

- 1 Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. *Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos*. Am J Clin Nutr 1975;28:958-66.
- 2 Brenna JT, Salem N Jr, Sinclair AJ, et al.; International Society for

the Study of Fatty Acids and Lipids, ISSFAL. *alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2009;80:85-91.

- 3 Lapillonne A, Jensen CL. *Reevaluation of the DHA requirement for the premature infant*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2009;81:143-50.
- 4 Daviglius ML, Stamler J, Orenca AJ, et al. *Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction*. N Engl J Med 1997;336:1046-53.
- 5 Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. *Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women*. JAMA 2002;287:1815-21.
- 6 Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, et al. *Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death*. N Engl J Med 2002;346:1113-8.
- 7 Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. *The relationship between fish consumption and stroke incidence. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study (National Health and Nutrition Examination Survey)*. Arch Intern Med 1996;156:537-42.
- 8 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;105:1897-903.
- 9 Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al.; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. *Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis*. Lancet 2007;369:1090-8.
- 10 Mozaffarian D, Rimm EB. *Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits*. JAMA 2006;296:1885-99.
- 11 Calder PC. *n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored*. Clin Sci (Lond) 2004;107:1-11.
- 12 Hartweg J, Farmer AJ, Homan RR, et al. *Potential impact of omega-3 treatment on cardiovascular disease in type 2 diabetes*. Curr Opin Lipidol 2009;20:30-8.
- 13 Lopez-Garcia E, Schulze MB, Manson JE, et al. *Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women*. J Nutr 2004;134:1806-11.
- 14 Thies F, Garry JM, Yaqoob P, et al. *Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial*. Lancet 2003;361:477-85.
- 15 Harris WS, Von Schacky C. *The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? Prev Med 2004;39:212-20.*
- 16 Hibbeln JR, Nieminen LR, Blasbalg TL, et al. *Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity*. Am J Clin Nutr 2006;83(6 Suppl):1483S-93S.
- 17 American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. *Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee*. Circulation 2006;114:82-96.
- 18 Joint FAO/WHO Expert Consultation on Fats and Fatty Acids in Human Nutrition. Ann Nutr Metab 2009;55:1-308.
- 19 Galli C, Risè P, Scavini M. *Gli acidi grassi Omega 3 dall'infanzia alla vecchiaia. Ruolo dell'alimentazione e della supplementazione*. Progress in Nutrition 2010, 12 (in press).