

Negli ultimi trenta anni, l'interesse della comunità scientifica nei confronti degli **acidi grassi polinsaturi omega 3** (n-3 PUFA) è cresciuto in virtù della constatazione epidemiologica della bassa incidenza di eventi **cardiovascolari** in popolazioni che consumano grandi quantità di pesce [1,2,3].

In particolare fu notato che tra gli eschimesi dell'Alaska e della Groenlandia (Inuit) e i nipponici residenti nelle zone costiere del Giappone l'incidenza della cardiopatia ischemica era inferiore a quella osservata tra gli eschimesi emigrati in paesi industrializzati e a quella dei nipponici che vivevano nell'entroterra del Giappone. Dal confronto della mortalità tra gli Inuit della Groenlandia e la popolazione danese emerse che il rischio cardiovascolare tra i primi era 10 volte inferiore che tra i secondi e che i primi consumavano una dieta 5 volte più ricca in n-3 PUFA.

Successivi studi epidemiologici hanno dimostrato che gli acidi grassi n-3 PUFA sono ateroprotettivi e che una **dose di assunzione giornaliera** di 200-500 mg di **omega 3** (corrispondente a circa 30g di pesce al giorno) fornisce cardioprotezione [4,5,6,7,8,9].

## Gli Acidi Grassi Polinsaturi Omega 3

Gli **omega-3** sono **acidi grassi essenziali**, cioè non sintetizzabili dal nostro organismo. Prendono il nome di polinsaturi (PUFA, Poli Unsaturated Fatty Acids) a causa della presenza nella molecola di doppi legami tra gli atomi di carbonio che ne costituiscono le insaturazioni. Sono caratterizzati dalla posizione del primo doppio legame che, iniziando il conteggio dal carbonio terminale della molecola che prende il nome di carbonio omega o n, si trova in terza posizione, da qui il nome omega-3.

I principali **acidi grassi omega-3** sono:

- Acido alfa-linolenico (**ALA**), precursore degli altri 2;
- Acido eicosapentaenoico (**EPA**);
- Acido docosaesaenoico (**DHA**).

Il precursore degli n-3 PUFA è l'acido alfa-linolenico (**ALA**) che, assieme all'acido linoleico omega 6 (**LA**) è definito **essenziale** in quanto non può essere sintetizzato dall'organismo e deve essere introdotto con la dieta. Le **fonti di ALA** sono vegetali a foglia verde (spinaci), legumi, frutta secca, oli vegetali quali l'olio di lino (flaxseedoil) e l'olio di soia (soybeanoil).

La biosintesi endogena degli acidi grassi omega 3 a lunga catena quali EPA (acido eicosapentaenoico) e DHA (acido docosaesaenoico) ha luogo principalmente a livello epatico e cerebrale ed è mediata da reazioni enzimatiche che hanno luogo a livello del reticolo endoplasmico e dei perossisomi.

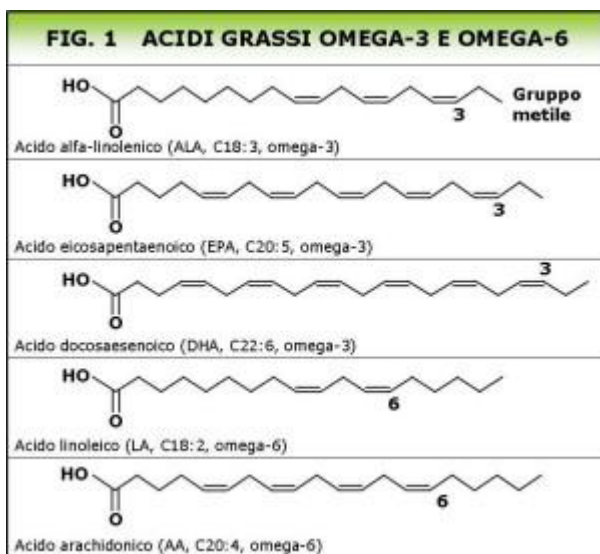
La via biosintetica degli **acidi grassi omega 3** si articola in 7 passaggi:

- a) L'enzima  $\Delta 6$ -desaturasi converte l'ALA (C18:3) in acido stearidonico (SDA);
- b) L'enzima Elongasi-5 converte l'acido SDA (C18:4) in acido eicosatetraenoico;
- c) L'enzima  $\Delta 5$ -desaturasi converte l'acido eicosatetraenoico (C20:4) in acido eicosapentaenoico (EPA);
- d) L'EPA (C20:5) viene convertito in acido docosapentaenoico (DPA) ad opera dell'enzima Elongasi -2;
- e) Il DPA (C22:5) viene convertito in acido tetracosapentaenoico dall'enzima Elongasi-2

- f) L'acido tetracosapentenoico (C<sub>24</sub>:5) viene convertito in acido tetracosaesanoico dall'enzima  $\Delta$ 6-desaturasi;
- g) L'acido tetracosaesanoico (C<sub>24</sub>:6) viene accorciato di due unità carboniose ad opera dell'enzima retroconvertasi che è localizzato nei perossisomi. Da tale reazione si forma l'acido docosaesaenoico (DHA, C<sub>22</sub>:6).

Il passaggio a) è una tappa limitante di tale via biosintetica. L'enzima  $\Delta$ 6-desaturasi è oggetto di competizione tra gli omega 3 e gli omega 6 in quanto converte l'ALA in SDA e l'LA in acido  $\gamma$ -linoleico (GLA).

L'attività enzimatica della  $\Delta$ 6-desaturasi è inibita da grassi saturi, iperglicemia, alcool, adrenalina, radiazioni ionizzanti e glucocorticoidi. La competizione per lo stesso sistema enzimatico e la variabile disponibilità di acidi grassi polinsaturi omega 3 e omega 6 influenzano la tipologia dei metaboliti prodotti dall'attività dell'enzima  $\Delta$ 6-desaturasi.



Se l'assunzione di acidi grassi omega 6 è maggiore di quella di omega 3, maggiore sarà la produzione di metaboliti dell'acido linoleico (LA) (quali acido arachidonico, ARA) e minore quella dei metaboliti dell'ALA (quali EPA e DHA). Ciò ha importanti implicazioni pratiche se si considera che i metaboliti derivati da LA e ARA hanno effetti biologici profondamente diversi.

L'ARA è il precursore delle prostaglandine della serie 1, dei trombossani della serie 2 e dei leucotrieni della serie 4 che producono vasocostrizione, broncocostrizione, attivazione dei leucociti polimorfonucleati e aumento della permeabilità vascolare.

L'EPA e DHA sono i precursori di prostaglandine della serie 3 e dei leucotrieni della serie 5 che favoriscono la vasodilatazione e riducono la broncocostrizione. Nei paesi occidentali industrializzati il **rapporto omega 6:omega 3** è ad oggi pari a 15:1.

I motivi di questo rapporto sbilanciato sono ascrivibili a:

- Aumentato consumo di oli vegetali ricchi in omega 6
- Limitato consumo di pesce
- Minor presenza degli omega 3 nel pesce di allevamento rispetto a quello pescato
- Scarso apporto dell'ALA con le carni provenienti da bovini alimentati con mangimi poveri di acidi grassi omega 3

L'efficienza della conversione endogena di ALA in EPA e DHA è limitata dalla presenza di elevati livelli di omega 6 nella dieta occidentale; di conseguenza maggiori benefici a livello cardiovascolare sono raggiunti quando EPA e DHA vengono forniti preformati con la dieta (pesce) o sotto forma di **integratori**.

Le **fonti dietetiche dell' EPA e del DHA** sono pesci grassi quali salmone, tonno, sardine, acciughe, sgombri, aringhe. Gli n-3 PUFA contenuti negli integratori sono sotto forma di trigliceridi, di etil-esteri, o di acidi grassi liberi. Attualmente sono presenti sul mercato svariate formulazioni contenenti 1 g di EPA+DHA e che sono indicate per il trattamento dell'ipertrigliceridemia (trigliceridi plasmatici superiori a 5.65 mmol/L).

Nel 2002 la FDA e l'AHA hanno raccomandato per la prima volta l'uso di **integratori di omega 3** per la prevenzione cardiovascolare secondo i seguenti criteri:

- Soggetti senza una documentata patologia cardiovascolare: 2 porzioni di pesce a settimana (equivalenti a circa 400-500mg di EPA e DHA)
- Soggetti con documentata patologia cardiovascolare: 1 g di EPA+DHA al giorno
- Soggetti iper-trigliceridemicici: 2-4g/die sotto supervisione medica [7]

Gli acidi grassi omega 3 svolgono sia **funzioni strutturali** che di **regolazione metabolica**:

**Funzioni strutturali:** gli omega 3 partecipano alla sintesi dei fosfolipidi di membrana e sono presenti nelle membrane citoplasmatiche esterne, nelle membrane dell'ER, dei mitocondri e dei lisosomi. Gli omega 3 partecipano alla strutturazione delle varie frazioni lipidiche quali CE, TG e PL e ne influenzano il metabolismo. Ad esempio, le lecitine e il colesterolo che contengono n-3 PUFA sono utilizzati e catabolizzati con maggiore rapidità rispetto alle rispettive molecole esterificate soprattutto con acidi grassi saturi e monoinsaturi.

La lipolisi di trigliceridi esterificati con omega 3 è più rapida di quella dei trigliceridi contenenti acidi grassi saturi. Il DHA ha soprattutto funzioni strutturali essendo presente nei fosfolipidi dei sinaptosomi cerebrali, nella retina e nei fosfolipidi dei canali di membrana del sodio. Il DHA svolge un ruolo importante nella maturazione cerebrale e nello sviluppo dell'apparato riproduttivo e retinico [9].

**Funzioni di regolazione metabolica:** gli omega 3 influenzano la fluidità e la permeabilità delle membrane e svolgono un ruolo importante nella regolazione degli scambi cellulari. Gli omega 3 sono componenti essenziali di numerosi enzimi (ATPasi, nucleotidasi, lipossidasi), contraggono rapporti con fattori vitaminici (vitamine A, E, B6) e intervengono nella regolazione degli scambi emo-tissutali, del trofismo e della funzione delle pareti vasali.

Sono precursori di prostaglandine e leucotrieni ad azione vaso-dilatatrice e antiaggregante piastrinica (LTB<sub>5</sub>, PGI<sub>3</sub>).

## **Omega 3 e Benefici sulla Salute Cardiovascolare**



I benefici degli omega 3 sul cuore e la salute cardiovascolare sono molteplici

A partire dall'osservazione epidemiologica condotta da Dyerberg tra le popolazioni Inuit della Groenlandia, numerosi studi epidemiologici hanno confermato la cardioprotezione offerta dal consumo di pesce e dell'olio di pesce.

Il Chicago Western Electric Study dimostrò che rispetto ai soggetti che non consumavano pesce, quelli che ne consumavano almeno 35g al giorno avevano una mortalità cardiovascolare più bassa del 40% [2].

Il Nurses Health Study dimostrò come all'aumentare del consumo di pesce da meno di una porzione al mese fino a 5 volte la settimana il rischio di coronaropatie si riduceva fino al 34% [3]. Nel Physicians' Health Study fu trovato che il consumo degli acidi grassi omega 3 era associato ad una significativa riduzione del rischio di morte improvvisa coronarica [10].

I dati più convincenti che gli omega 3 sono in grado di ridurre la mortalità totale e soprattutto il rischio di morte improvvisa provengono da trials clinici randomizzati quali: Diet Reinfarction Trial (DART): 2000 pazienti sopravvissuti all'infarto del miocardio vennero assegnati a tre regimi dietetici. Il gruppo trattato per due anni con 200-400g di pesce o 500g/die di omega 3 mostrò una riduzione del 29% della mortalità per tutte le cause rispetto a quelli trattati con fibre o diete a basso contenuto calorico [4];

GISSI-Prevenzione: 11323 pazienti sopravvissuti all'infarto del miocardio ricevettero una miscela di esteri etilici di EPA e DHA (1g/die) in rapporto 0.9/1.5 per 42 mesi. La somministrazione degli omega 3 determinò una riduzione del 45% della morte improvvisa e del 28% della mortalità totale. Sebbene inficiato dall'impiego di un "usual care group" come gruppo controllo invece che di un gruppo placebo, lo studio GISSI ribadì fortemente che la 43 terapia con acidi grassi omega 3 era efficace nel ridurre la mortalità totale in pazienti con infarto del miocardio recente e che già assumevano una terapia anti-ischemica ottimale (uso di statine) [5];

JELIS Study: 18645 pazienti ipercolesterolemici (uomini e donne) vennero assegnati a due gruppi di trattamento: statina (10 mg pravastatina o 5mg simvastatina) o statina+ 1.8g/die di EPA. Al termine dei 5 anni di trattamento nel gruppo trattato con la combinazione statina+omega 3 fu riscontrata una riduzione del 19% degli eventi coronarici [8].

Gli effetti ateroprotettivi degli acidi grassi omega 3 sul **rischio cardiovascolare** sono molteplici:

- **Modulazione del metabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi.** In soggetti ipertrigliceridemici e normolipidemici gli omega 3 riducono la trigliceridemia post-prandiale e favoriscono la clearance epatica delle lipoproteine ricche in TG

- **Regolazione della pressione arteriosa.** Gli acidi grassi omega 3 sembrano esercitare un modesto effetto ipotensivo dose-dipendente che diventa più evidente in pazienti ipertesi. L'effetto ipotensivo è riconducibile alla capacità degli omega 3 di promuovere la sintesi endoteliale di agenti vasodilatanti quali ossido nitrico e prostaciclina [11]

- **Modulazione della bilancia emostatica.** L'EPA è il precursore di prostanoidi ad azione vasodilatante, anti-aggregante e anti-infiammatoria (es PGI<sub>3</sub>). Inoltre gli acidi grassi omega 3 riducono la produzione di citochine infiammatorie quali TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  [12]. Tali effetti, insieme al potenziamento della fibrinolisi, alla riduzione della sintesi di fibrinogeno, del fattore VII rendono ragione dell'azione anti-trombotica e antiinfiammatoria degli omega 3 [13]

- **Effetti favorevoli sulla stabilità elettrica del miocardio.** La proprietà antiaritmica degli omega 3 consiste in una lieve iperpolarizzazione delle membrane plasmatiche dei miociti cardiaci; l'iperpolarizzazione determina un aumento della differenza del potenziale diastolico transmembrana e spostamento della soglia di apertura dei canali del sodio verso valori più positivi. E' stato osservato che gli omega 3 sono capaci di prolungare di circa 3 volte il periodo refrattario della cellula muscolare cardiaca; ne consegue una maggiore resistenza del miocardio alla comparsa delle aritmie letali quali la fibrillazione ventricolare. L'azione di stabilizzazione elettrica sembra essere legata alla capacità degli omega 3 di inibire i canali L del calcio e ridurre così la liberazione del calcio dal reticolo sarcoplasmatico prevenendo i post-potenziamenti aritmogeni [14,15].

### Proprietà Ipolipidemizzanti degli Omega 3



Studi condotti in diversi animali da laboratorio

(topi, ratti, cani e primati) hanno descritto i meccanismi tramite i quali gli acidi grassi omega 3 agiscono sul metabolismo dei **trigliceridi e del colesterolo**. L'effetto ipotrigliceridemizzante degli omega 3 è stato oggetto di una più vasta investigazione, rispetto a quello ipocolesterolemico, in virtù della sua riproducibilità sia nell'animale che nell'uomo. La riduzione della trigliceridemia è il risultato di due meccanismi distinti ma correlati: -Riduzione della secrezione epatica delle lipoproteine VLDL. Gli acidi grassi omega 3 sono regolatori negativi della lipogenesi (sistema SREBP-1c) e positivi dell'ossidazione degli acidi grassi (sistema PPAR $\alpha$ ). I geni coinvolti nella lipogenesi quali FAS, SCD1,  $\Delta$ 6-desaturasi presentano nella regione del promotore una sequenza responsiva agli omega 3 ed è a tale sequenza che si lega il fattore di trascrizione SREBP-1c [16,17].

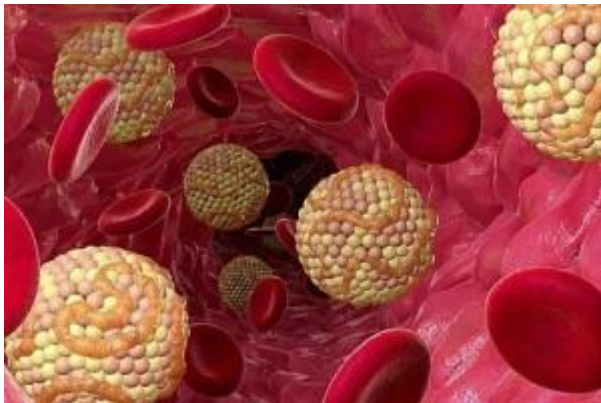
Gli omega 3 esercitano il loro effetto anti-lipogenico contrastando l'attivazione di SREBP-1c e dei suoi geni target. Ciò si realizza sia mediante una limitata attivazione proteolitica di SREBP-1c che ridotti livelli di RNA messaggero. Tali effetti si traducono in una ridotta sintesi degli acidi grassi e di trigliceridi a cui segue la mancata formazione delle VLDL. La ridotta disponibilità di trigliceridi deriva anche dall'attivazione, da parte degli omega 3, del recettore PPAR $\alpha$  che induce la trascrizione dei geni coinvolti nella  $\beta$ -ossidazione.

Incrementata clearance delle lipoproteine ricche in TG. Le frazioni TG e CE dei chilomicroni e delle VLDL, arricchite in EPA e DHA, sono più facilmente idrolizzabili da parte della lipoproteina lipasi LPL. All'effetto ipotrigliceridemizzante contribuisce anche la saturazione delle membrane degli eritrociti con EPA e DHA in quanto influenza l'attività della lipasi endoteliale la quale partecipa alla clearance delle lipoproteine contenenti TG. L'**effetto ipocolesterolemico** degli omega 3 ha ricevuto una minore attenzione da parte di coloro che studiano la relazione tra gli acidi grassi omega 3 e rischio cardiovascolare. I motivi di tale "disinteresse" possono essere vari:

- Nell'uomo la somministrazione di omega 3 non riduce i livelli plasmatici delle lipoproteine aterogene LDL
- In pazienti ipertrigliceridemicici gli omega 3 usati ad alte dosi producono un aumento delle dimensioni delle LDL
- L'effetto ipocolesterolemico osservato in alcuni modelli animali (es. primati, ratti, topi transgenici LDLr knockout) non è riprodotto in altri (es. topi apoE knockout, PPAR $\alpha$  knockout)

Il meccanismo responsabile dell'effetto ipocolesterolemico misurato nella maggior parte degli studi finora condotti non è stato ancora chiarito nonostante molteplici siano i meccanismi proposti.

## Omega 3 e Colesterolo



Gli acidi grassi Epa e Dha sono i principali responsabili del miglioramento del profilo lipidico

Le **proprietà** ateroprotettive **degli omega 3** a lunga catena, EPA e DHA, sono state ampiamente documentate. Il costo e la **scarsa disponibilità di pesce** e di olio di pesce, fonti principali di EPA e DHA, ne limitano il consumo in alcuni Paesi nei quali l'apporto con la dieta di questi composti è particolarmente scarso.

È necessario quindi identificare fonti alternative di EPA e DHA che siano in grado di fornire quantità sufficienti di EPA e DHA per ottenere la **dose giornaliera raccomandata** (250-500mg). L'acido alfa-linolenico, precursore metabolico dell'EPA e del DHA, può servire da fonte alternativa sebbene il suo potenziale cardioprotettivo sia in dubbio.

L'acido alfa-linolenico (ALA) è l'acido grasso omega 3 più abbondante nella dieta dei paesi occidentali con un'assunzione giornaliera pari a 1.7g contro quella pari a 135 mg degli acidi grassi EPA e DHA [21].

L'acido alfa-linolenico può essere convertito in EPA e DHA mediante reazioni di elongazione e desaturazione. Studi nell'uomo hanno mostrato che l'entità e l'**efficienza di tale conversione sono estremamente basse** e sono influenzate da fattori dietetici (colesterolo, acidi grassi omega 6) e ormonali (estrogeni) [22]. Interesse nel ruolo cardioprotettivo dell'ALA fu suscitato dallo studio Lyon HeartStudy [23]. Lo studio Lyon mostrò che in pazienti sopravvissuti ad infarto del miocardio il consumo di una dieta ricca in olio di oliva e in ALA forniva una riduzione del 55% della mortalità per tutte le cause.

Studi successivi di prevenzione secondaria [24,25] hanno riportato un'associazione inversa tra assunzione di ALA e infarto acuto del miocardio. Altri studi hanno mostrato che l'integrazione con ALA incrementava i livelli plasmatici di EPA, DPA ma non di DHA; ciò si traduceva in un modesto o nessun effetto cardioprotettivo [26,27]. Studi nell'animale da laboratorio non hanno ad oggi fornito evidenze convincenti che l'acido alfa-linolenico sia ateroprotettivo.

La maggior parte degli studi condotti negli animali da laboratorio (conigli, ratti e topi transgenici) hanno utilizzato come fonte di ALA i semi di lino (flaxseed). La supplementazione della dieta chow o di una dieta aterogenica (in cui il 40% delle calorie proviene dai grassi) con semi di lino si è dimostrata efficace nel ridurre i livelli plasmatici di colesterolo e l'entità delle lesioni aterosclerotiche [28,29,30,31].

I **semi di lino** contengono non solo ALA ma anche fibre e fitoestrogeni (lignan) che, limitando l'assorbimento del colesterolo, potrebbero contribuire all'effetto ipocolesterolemico dei semi di lino. In un recente review Prasad sottolinea che il potenziale ipocolesterolemico dei semi di lino proviene unicamente dai fito-estrogeni in essi contenuti e non dall'ALA [32]. Per tale ragione l'impiego di una fonte vegetale che contenga unicamente l'ALA, come l'olio di semi di lino (flaxseedoil) è necessaria se si vuole valutare il potenziale ateroprotettivo dell'ALA.

Un'ulteriore limitazione degli studi precedentemente condotti è legata all'uso della dieta chow come dieta di base a cui i semi di lino venivano aggiunti. La dieta chow contiene una discreta quantità di steroli vegetali (sitosterolo e campesterolo, 37-39mg/100g di dieta) e ha come acido grasso principale l'acido linoleico (~40% degli acidi grassi totali) [Degirolamo, dati non pubblicati].

La supplementazione dei semi di lino ad una dieta che per composizione è ipocolesterolemica non rappresenta quindi la migliore condizione sperimentale in cui valutare il potenziale ipocolesterolemico dell'ALA di per sé. Sia gli studi nell'uomo che quelli nell'animale non chiariscono se il consumo di ALA di per sé apporti benefici in prevenzione cardiovascolare.

Diverse sono le domande di cui non sono note le risposte:

- L'ALA di per sé esercita un effetto ipocolesterolemico nel plasma e nel fegato?
- L'ALA di per sé viene convertito in EPA e DHA e, se sì, in quali frazioni lipidiche si accumula preferenzialmente?
- L'EPA e il DHA sintetizzati a partire dall'ALA assicurano un grado di ateroprotezione comparabile a quello ottenuto con l'EPA e il DHA forniti con l'olio di

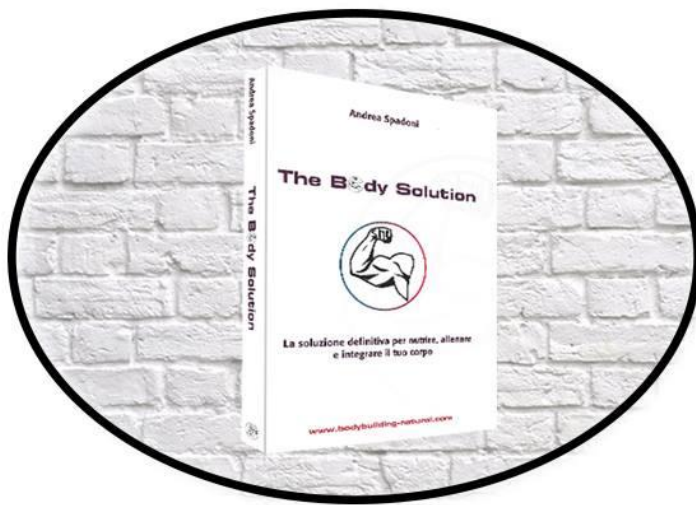


pesce?

- Il potenziale ateroprotettivo dell'ALA e' di tipo dose-dipendente?

Per le ragioni finora descritte, studi volti alla definizione del potenziale ateroprotettivo dell'ALA sono necessari e potrebbero contribuire ad una migliore comprensione della potenzialita' terapeutica di questo acido grasso omega 3 nella gestione del rischio cardiovascolare.

➡ Scopri [The Body Solution](#): la Soluzione definitiva per Nutrire, Allenare e Integrare il tuo corpo.



**Scarica l'Anteprima Gratuita e Scopri il libro!**



**PS:** Per altri articoli visita il sito [www.bodybuilding-natural.com](http://www.bodybuilding-natural.com) e non dimenticarti di iscriverti al Gruppo Facebook!!

- Per ogni informazione o contatto diretto non esitare a Contattarmi!

Gruppo <https://www.facebook.com/groups/574140329268397/>

Contatto <https://www.facebook.com/messages/search/andrea.spadoni.142>