

Gli Omega 3 nella più recente letteratura scientifica



Dott.a Stefania Agrigento

MAZARA DEL VALLO-KAMBISKI (GIARDINO DI COSTANZA)

25 ottobre 2008

L'interesse suscitato dagli acidi grassi polinsaturi omega 3, risale ad alcune semplici osservazioni epidemiologiche riportate circa 25 anni fa da **Dyeberg e Bang** sugli **Inuit**, popolazione eschimese della Groenlandia.

(Bang, Dyeberg, Sinclair. The composition of the Eskimo food in north western groenland. Am. J Clin Nutr 1980; 33:2657-2661)

In tali studi si ipotizzava la associazione tra bassa incidenza di malattie cardiovascolari, diabete, sclerosi multipla, asma bronchiale e le abitudini alimentari di queste popolazioni.

Emerse che la dieta degli Inuit comprendeva un elevato consumo di pesce, di carne di foche e trichechi (che a loro volta si nutrono di pesce).

Tali alimenti sono ricchi di ac grassi omega 3 e soprattutto i pesci contengono 2 acidi grassi polinsaturi molto importanti:

l'acido eicosapentaenoico (EPA)

l'acido docosaesaenoico (DHA)



Acidi Grassi ESSENZIALI (non sintetizzabili)

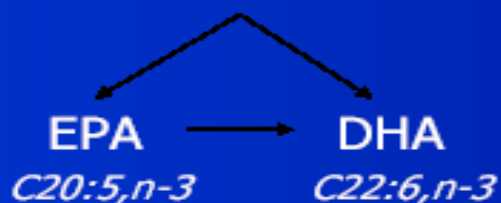
POLINSATURATI

Omega-3: Ac. alfa-linolenico

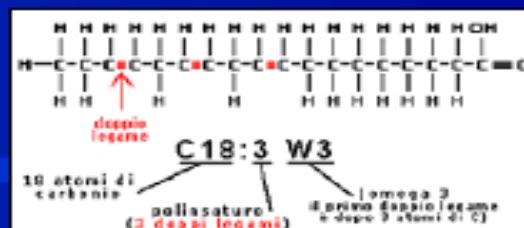
(ALA $C_{18:3,n-3}$)

Omega-6: Ac. Linoleico

(LA $C_{18:2,n-6}$)



Essenziali di derivazione



L'uomo è incapace di sintetizzare **ALA** e **LA** che devono pertanto essere assunti con la dieta, ed è in grado di produrre **ARA**, **EPA** e **DHA** mediante processi enzimatici.

I PUFA SONO COSTITUENTI DELLE MEMBRANE CELLULARI



Sono responsabili della loro fluidità, permeabilità e quindi condizionano tutte le funzioni che si svolgono a questo livello :

- ↑ SCAMBIO DI IONI E MOLECOLE
- ↑ TRASMISSIONE DI SEGNALI
- ↑ PROCESSI BIOENERGETICI

Quali componenti delle membrane cellulari né influenzano le funzioni determinando cambiamenti nel loro grado di fluidità

Funzioni metaboliche

sicuro arteria aggregazione piastrinica
 a rischio

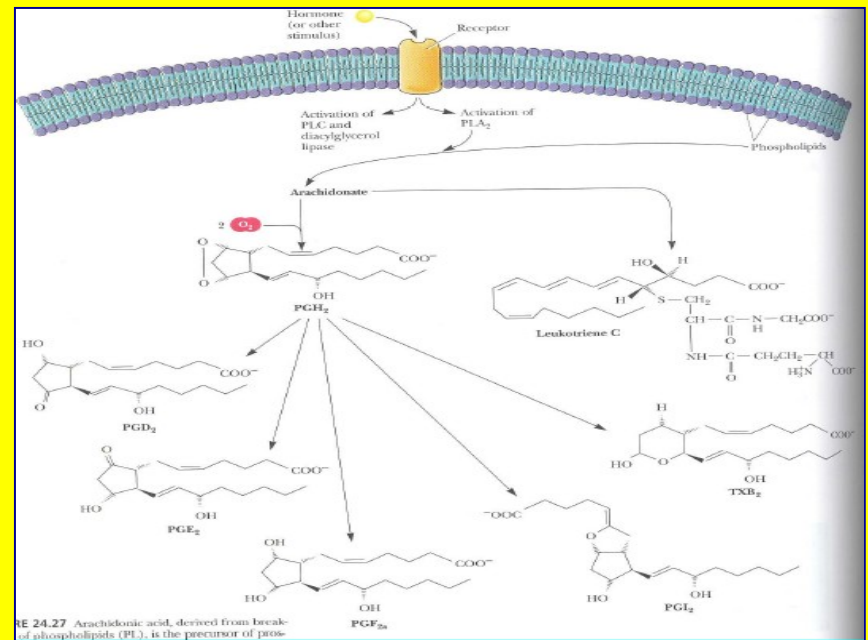
parete

- ↑ sono mediatori dell'infiammazione
- ↑ regolano il tono vasale e l'aggregazione piastrinica
- ↑ stimolano il sistema immunitario

Funzioni strutturali

SNC RETINA
 EPIDERMIDE
 MEMBRANA CELLULARE

ARA e DHA sono gli acidi grassi a lunga catena che compongono i fosfolipidi cellulari e contribuiscono a modulare la funzione di recettori ed enzimi di membrana, all'attivazione di canali ionici e alla produzione di mediatori con un meccanismo in parte antagonistico tra acidi grassi omega 6 e omega 3



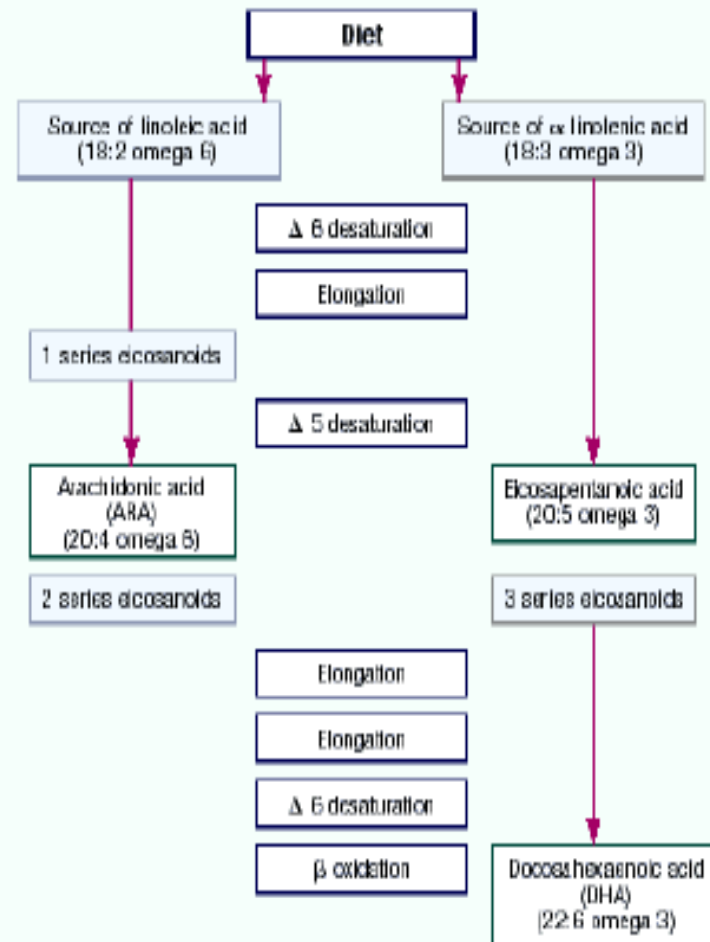
L'acido linoleico e α -linolenico, assorbiti a livello intestinale, vengono veicolati dalle lipoproteine e trasportati, principalmente nel fegato dove vengono allungati e desaturati, dando origine, partendo dall'acido linoleico, alla classe di acidi grassi denominata omega-6, e, partendo invece dall'acido α -linolenico, alla classe degli omega-3.

Nelle complesse reazioni coinvolte in questa via metabolica il fattore limitante è la

Delta 6 Desaturasi

la cui attività è condizionata da vari fattori, quali il sesso, l'età e **variabili legate all'alimentazione**. Esiste una competizione per gli enzimi elongasi e desaturasi tra LA e ALA pertanto i PUFA omega-3 inibiscono il metabolismo dei PUFA omega 6 e viceversa.

How dietary essential fatty acids are converted to LCPUFAs



The essential fatty acids linoleic and α -linolenic acid are converted into longer-chain, more unsaturated omega-6 and omega-3 fatty acids by a series of desaturases and elongases. The liver enzyme, Δ -6 desaturase, is considered the rate-limiting factor in the endogenous synthesis of LCPUFAs. Dietary linoleic acid is preferentially converted to ARA, and dietary α -linolenic acid to DHA.

Sta emergendo
l'importanza del rapporto
 $\omega-6/\omega-3$

Uomo oggi: 15-20/1

In natura era : 1/1



..... poiché le varie classi di acidi grassi competono per l'utilizzazione degli stessi sistemi enzimatici

un incremento dietetico di EPA e DHA

determinerebbe una maggior presenza di acidi grassi omega 3 nella membrana cellulare con una ridotta sintesi dei metaboliti dell'AA (omega 6) ed una aumentata sintesi dei metaboliti degli ac. Omega 3 dotati di un'attività proinfiammatoria nettamente minore.

Fare



La loro presenza nell'organismo dipende dall'alimentazione

PRINCIPALI FONTI DI OMEGA 3

➤ **Pesce “grasso” di mari freddi**

salmone, acciuga, sardina, aringa, sgombro, trota, pescespada, tonno, sogliole, merluzzo

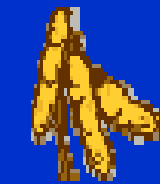
➤ **Olio di pesce**

➤ Oli vegetali (di semi, di rapa, di soia)

➤ Animali non ruminanti alimentati con ω -3

Serie ω 3

Serie ω 6



ACIDO α-LINOLENICO

18:3

↓

18:4

↓

20:4

↓

ACIDO EICOSAPENTAENOICO
(EPA) 20:5

↓

22:5

↓

24:5

↓

24:6



ACIDO DOCOSAESANOICO
(DHA) 22:6

Δ-6 DESATURASI

ELONGASI

Δ-5 DESATURASI

ELONGASI

ELONGASI

Δ-6 DESATURASI

β-OSSIDAZIONE

ACIDO LINOLEICO

18:2

↓

ACIDO γ-LINOLENICO

18:3

↓

ACIDO DI-OMO γ-LINOLENICO

20:3

ACIDO ARACHIDONICO
(AA) 20:4

↓

22:4

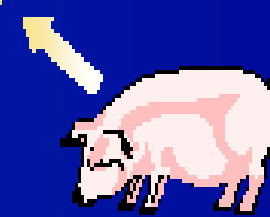
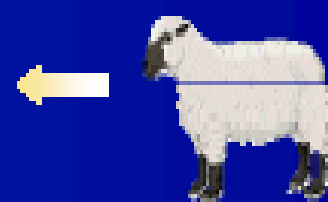
↓

24:4

↓

24:5

ACIDO DOCOSAPENTAENOICO
22:5



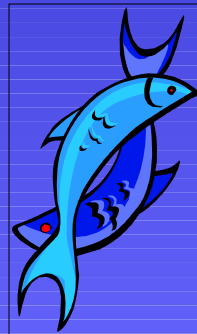
FONTI di DHA

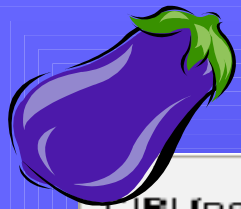
Microalghe (fitoplancton)

Zooplancton

Piccolo pesce azzurro

Tonni, Salmonidi, pesci "grassi"





Fonti vegetali Omega 3 Omega 6

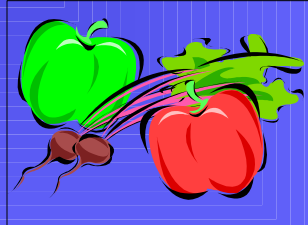
Omega 3/gr in 100 gr



CIBI (per porzione)	Omega-3 (g)	Omega-6 (g)
Olii:		
Olio di lino, 1 cucchiaio	8.8	1.8
Olio di canola, 1 cucchiaio	1.8	3.2
Olio di noce, 1 cucchiaio	1.4	7.8
Olio di soia, 1 cucchiaio	1.0	7.0
Noci e Semi:		
Semi di lino, macinati, 2 cucchiai	3.2	0.8
Noci (inglesi), 2 cucchiai	1.0	5.4
Verdura, frutta e legumi		
Semi di soia, cotti, 1 tazza	1.1	7.8
Tofu, compatto, ½ tazza	0.7	5.0
Tofu, medio, ½ tazza	0.4	2.9
Latte di soia, 1 tazza	0.4	2.9
Bacche, ½ tazza	0.2	0.2
Piselli, ½ tazza	0.2	0.2
Legumi, ½ tazza	0.05	0.05
Vegetali a foglia verde (broccoli, cavolo, insalata, etc) 1 tazza se crudi o ½ tazza se cotti.	0.1	0.03
Cereali		
Germe d'avena, 2 cucchiai	0.2	1.8
Germe di grano, 2 cucchiai	0.1	0.8

Olio di lino	57
Semi di lino	17
Noci	6.2
Rosmarino	6.2
Semi di zucca	5.0
Origano secco	4.2
Basilico secco	2.0

NdT: Si è presente che l'indicazione di grandezze quali "cucchiai", "cucchiate", "tazza" ecc., non va considerata in modo approssimativo



**CONTENUTI DI OMEGA-3 NEL PESCE E NEI CROSTACEI
(QUANTITA' ESPRESSA IN GRAMMI SU 100 gr. DI ALIMENTO)**

Salmone dell'Atlantico, di allevamento, cotto al forno/alla piastra	1.8
Acciuga europea, sott'olio, sgocciolata	1.7
Sardina del Pacifico, in salsa di pomodoro, sgocciolata, con lische	1.4
Aringa dell'Atlantico, in salamoia	1.2
Sgombro dell'Atlantico, cotto al forno/alla piastra	1.0
Trota arcobaleno, di allevamento, cotta al forno/alla piastra	1.0
Pescespada, cotto a secco	0.7
Tonno bianco, conservato in acqua, sgocciolato	0.7
Ippoglosso nero dell'Atlantico, cotto al forno/alla piastra	0.5
Pesci piatti (tipo sogliola, platessa), cotti al forno/alla piastra	0.4
Halibut del Pacifico e dell'Atlantico, cotto al forno/alla piastra	0.4
Aglefino, cotto al forno/alla piastra	0.2
Merluzzo dell'Atlantico, cotto al forno/alla piastra	0.1
Cozza blu, cotta al vapore	0.7
Ostrica orientale, selvatica, cotta al forno/alla piastra	0.5
Capasanta, di varie specie, cotta al forno/alla piastra	0.3
Vongole, di varie specie, cotte a vapore	0.2
Gamberetti, di varie specie, cotti a vapore	0.3

Fonte: USDA Nutrient Database for Standard Reference

Gli Omega 3 nella più
recente letteratura
scientifica..

PESCE, OLIO DI PESCE E CORONAROPATIE

Rischio	Studi prospettici (anno pub)	Altri
Diminuito	<ul style="list-style-type: none"> - Zuthpen Study, 1995 - Chicago Western Electric Study, 1997 - Nurses' Health Study, 2002 - US Physicians Health Study, 1998 (morte improv) 	<ul style="list-style-type: none"> - ecologico in 36 Paesi - cs/cntr
Nulla	<ul style="list-style-type: none"> - Health Professionals' Follow-up Study, 1995 - US Physicians Health Study, 1998 - Seven Countries Study, 1996 - EURAMIC, 1999 	
Aumentato	<ul style="list-style-type: none"> - Alpha-Tocopherol, Beta-carotene -Cancer Prevention Study, 1997 	

Zuthpen study: Paesi Bassi Rep. di Malattie coronariche: storici dietetici di 552 uomini.

Chicago W.E. 1822 uomini 40-50 anni esenti da pat. Cardiache seguiti per 30 anni.

Nurses H.S.(dieta e aspirina) 121.700 infermiere il più grande studio femminile.

US P.H.S aspirina e betacarotene /EURAMIC licopene

PESCE, OLIO DI PESCE, OMEGA 3 E STROKE

Rischio	Studi prospettici (anno pub)	Altri
Diminuito	<ul style="list-style-type: none">- Zuthpen Study, 1994- NHANES, 1996 (no in maschi bianchi)- Nurses' Health Study, 2001- US Physicians Health Study, 1998	
Nulla	<ul style="list-style-type: none">- US Physicians Health Study, 1995- Chicago Western Electric Study, 1996- EURAMIC, 1999	
Aumentato		

NHANES Health Nutrition Examination Survey studio osservazionale USA a partire dagli anni 60' (I II III.....)

Pesce, olio di pesce, ω -3 e prevenzione secondaria CHD – Trial Randomizzati Controllati

■ Diet And Reinfarction Trial - DART, 1989

Riduzione 30% mortalità post-infarto a 2 anni con > pesce grasso (200-400 g/week = 500-800 mg/d di Ac. grassi ω -3)

■ Indian experiment of infarct survival, 1997

minor incidenza infarto con capsule olio pesce vs placebo in pz afferenti a PS con sospetto infarto

Il DART ha studiato gli interventi dietetici in pazienti con pregresso infarto miocardico in 3 gruppi randomizzati:

1. Riduzione del consumo dei grassi in genere
2. Aumento del consumo di fibre
3. Consumo di 200-400g pesce/week o 500-800mg/omega 3

Riduzione del 30% della mortalità totale e riduzione delle aritmie fatali

STUDIO GISSI –Prevenzione

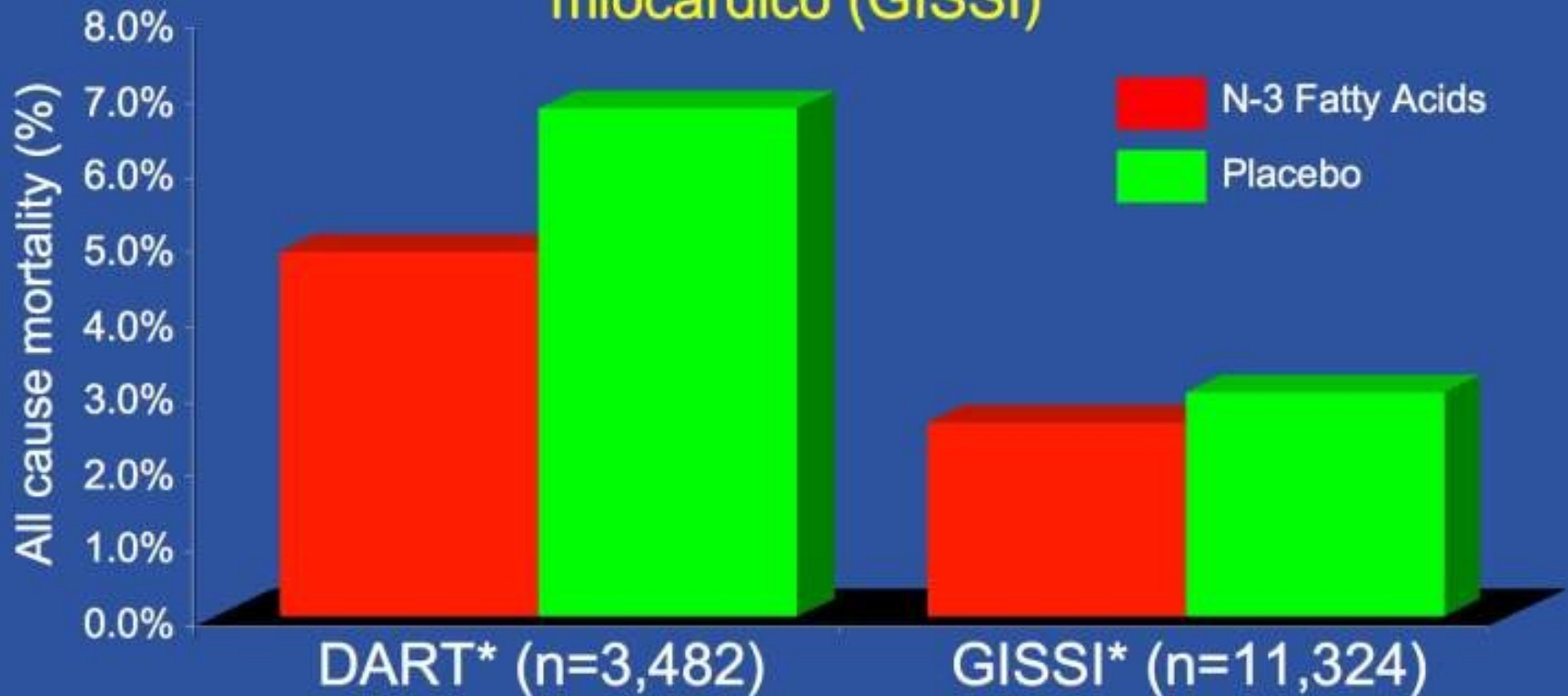
(Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico)

Studio rigoroso che ha coinvolto 11323 pazienti con IMA recente seguiti per 42 mesi da 172 centri cardiologici italiani. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento di 1g/die di omega3, oppure 300 mg di vitamina E o entrambi i farmaci o nessuna terapia aggiuntiva. I risultati hanno dimostrato nel gruppo n-3 una riduzione significativa della mortalità totale del 20%, di quella cardiovascolare del 31% e della morte improvvisa del 45%; la riduzione della mortalità totale è significativa dopo solo tre mesi di terapia.

ω -3 Fatty Acids: Secondary Prevention

Diet and Reinfarction Trial (DART)

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI)



ω -3 fatty acids reduce mortality post MI

*Post myocardial infarction

Burr ML et al. *Lancet* 1989;2:757-761

GISSI Investigators. *Lancet* 1999;354:447-455

Alfa-Linolenico (ALA) e prevenzione secondaria CHD Trial Randomizzati Controllati

- **Indian Experiment of Infarct Survival, 1997**
< eventi cardiaci totali con supplemento olio di semi di mostarda
- **Lyon Heart Trial, 1999**
dieta mediterranea con suppl. di ALA vs. dieta occidentale
< mortalità cardiaca e < infarti non mortali
(non corretto per fattori di confondimento)

PREVENZIONE PRIMARIA

- **Norwegian Vegetable Oil Experiment, 1968**

> 13.000 maschi sani randomizzati in ALA o in olio di girasole per 1 anno
Nessuna differenza in incidenza infarto o morte improvvisa

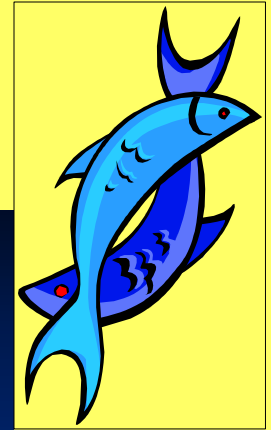
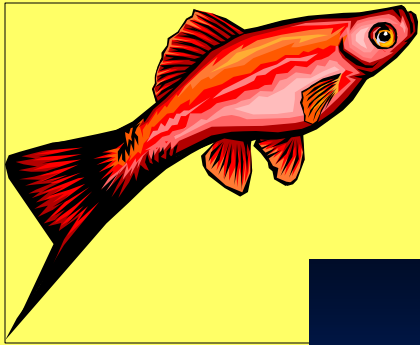
- **MARGARIN Study** (Mediterranean Alpha-Linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention), **2002**

Dieta ricca in ALA vs dieta ricca in Ac. Linoleico
Nessuna differenza

Possibili meccanismi di azione della cardioprotezione di pesce e ω -3

- < Suscettibilità ad aritmie ventricolari
- Anti-trombogenico
- < Trigliceridi
- Ritardo di crescita della placca ateromasica
 - ridotta espressione di molecole di adesione
 - azione anti-infiammatoria
- Lievemente ipotensivante





Pesce e tumori

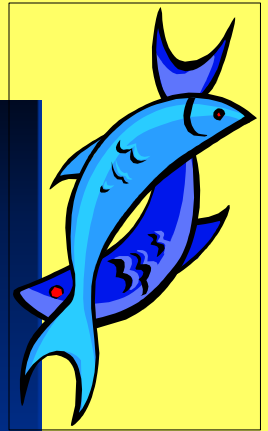
- Studi in vitro sostengono l'effetto protettivo di sostanze dei pesci (omega-3) in cancerogenesi
- Meno chiaro in studi epidemiologici nell'uomo

Catherine H. MacLean et al

Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. JAMA. 2006 Jan 25;295(4):403-15. Review. 2006

Pesce, ω -3 ed altre condizioni

- 13 trial clinici randomizzati: < sintomi artrite reumatoide cronica dopo 2-3 mesi con dosi alte (3-7 g/die)
- 31 trial clinici controllati: < pressione arteriosa di 2-3 mmHg con 5g/die
- Olio di fegato di merluzzo < rischio Diabete giovanile
- > peso alla nascita e durata di gestazione
- < recidive Crohn
- Utile in artrite da psoriasi e osteoartrite?
- Inversamente correlata a depressione ?

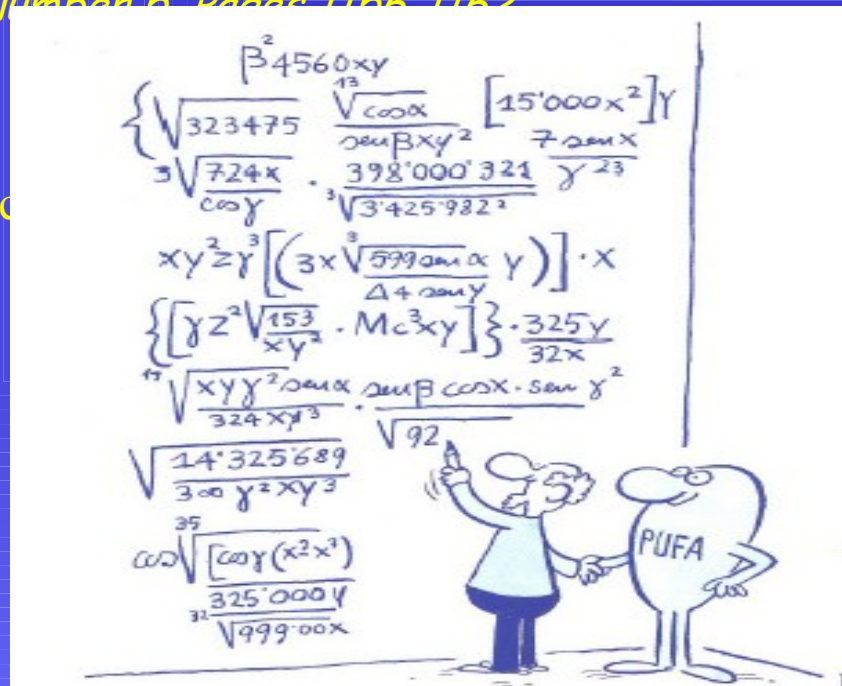


Inoltre...

Gli acidi Omega 3 svolgono azione molto importante nel metabolismo cerebrale: il cervello umano è un grande consumatore di acido DHA, un cervello adulto ne contiene più di 20 gr. Bassi livelli di DHA sono legati a bassi livelli di serotonina, con aumentata tendenza alla depressione, al suicidio, alla violenza.

"Catherine Feart et al Nutraingredient.com American Journal of Clinical Nutrition May 2008, Volume 87, Number 5, Pages 1156-1162"

Fare c



to schema

Un adeguato introito di DHA e di EPA, è molto utile in gravidanza, perché gli Omega 3 contribuiscono in modo decisivo alla formazione della corteccia cerebrale(20%) e della retina (60%).



CONCLUDENDO....

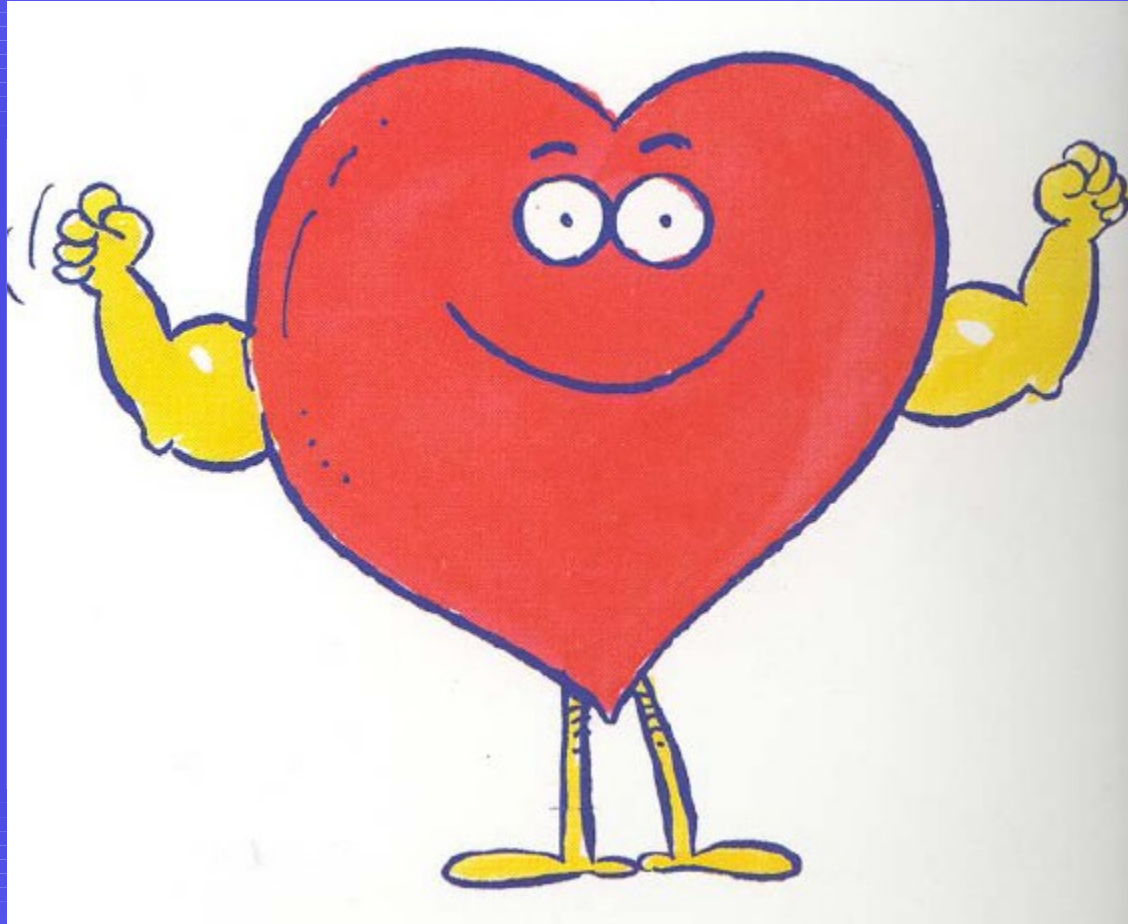
- Consumo di pesce e olio di pesce riduce la mortalità in post-infartuati nel periodo in cui è consumato
- **Pesce è meglio di olio di pesce**
- Prove insufficienti sull'utilità del pesce e olio di pesce per la prevenzione di cardiopatie in popolazione generale

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



— Agiscono come antinfiammatori





$$\beta 4560xy$$

$$\left\{ \sqrt{323475} \frac{\sqrt{\cos \alpha}}{\sin \beta xy^2} [15'000x^2] \right\} Y$$

$$\frac{3\sqrt{724x}}{\cos y} \cdot \frac{398'000'321}{\sqrt{3'425'982^2}} \frac{7 \sin x}{y^{23}}$$

$$xy^2z^3 \left[3x \sqrt{\frac{599 \sin \alpha}{\Delta + \sin y}} \right] \cdot X$$

$$\left\{ \left[y^2 \sqrt{\frac{153}{xy^2}} \cdot M c^3 xy \right] \right\} \cdot \frac{325Y}{32x}$$

$$\sqrt[19]{\frac{xyy^2 \sin \alpha \sin \beta \cos x \cdot \sin y^2}{324xy^3}} \cdot \sqrt{92}$$

$$\sqrt{\frac{14'325'689}{300 y^2 xy^3}}$$

$$\omega \sqrt[35]{\frac{[\cos y (x^2 x^1)]}{325'000Y}} \frac{1}{\sqrt[31]{999'000x}}$$



PUFA (GISSI-Prevenzione)

- **11324 pz** con recente IMA sono stati randomizzati a ricevere un trattamento a base di **acidi grassi polinsaturi n-3 (PUFA)** (1 g/die), **vitamina E** (300 mg/die), la loro combinazione oppure niente.
- **Follow-up di 3.5 anni.**
- **End point primario:** misura combinata di mortalità totale, ictus cerebrale e reinfarto non fatale.

RISULTATI :

N-3 PUFA: - **20 %** mortalità totale,
- **30 %** mortalità cardiovascolare,
- **45 %** morte improvvisa.
- **Non variazione significativa di eventi non fatali come reinfarto ed ictus.**

Vitamina E: lieve riduzione **non significativa** dell'end point combinato.

PUFA + Vitamina E: stessi risultati del gruppo PUFA.

TIPO ACIDO GRASSO	C	=	@	NOME	ALIMENTI PIU' RICCHI	EFFETTI PLASMATICI			
						COL TOT	COL LDL	COL HDL	TR G
SATURI	6	0	-	CAPROICO	BURRO				
	8	0	-	CAPRILICO	BURRO	↔			
	10	0	-	CAPRICO	BURRO, COCCO, PALMA	↔			
	12	0	-	LAURICO	BURRO, COCCO, PALMA	↑			
	14	0	-	MIRISTICO	BURRO, COCCO, PALMA	↑↑	↑↑		
	16	0	-	PALMITICO	BURRO, CARNE	↑↑	↑↑		
	18	0	-	STEARICO	BURRO, CARNE, LARDO				
	16	1	7	PALMITOLEICO	OLIO DI PESCE				
MONOINSATURI	18	1	9	OLEICO	OLIO DI OLIVA. Avocado, Altri semi	↓↓	↓↓	↑↔	↓
POLINSATURI (PUFAs)						↓	↓↓	↔↓	↓
SERIE OMEGA-6	18	2	6	LINOLEICO (LA)	OLI DI SEMI VEG				
	18	3	6	γ-LINOLEICO	OLI DI SEMI				
	20	3	6	DIOMO - γ-LINOLEICO	OLI DI SEMI				
	20	4	6	ARACHIDONICO	OLI DI SEMI, LARDO				
SERIE OMEGA-3	18	3	3	Alfa-LINOLENICO (ALA)	PESCI, OLI VEG, NOCI				
	20	5	3	EICOSAPENTAENOICO (EPA)	OLI DI PESCI				
	22	5	3	DOCOSAPENTAENOICO (DPA)	OLI DI PESCI				
	22	6	3	DOCOSAESAENOICO (DHA)	OLI DI PESCI				

Omega 3

metabolismo

acido alpha-linolenico

(olio di seme di lino, olio di noci)



acido eicosapentanoico (EPA)

(olio di pesce)

Fare clic per modificare lo stile del sottotitolo dello schema

**acido
docosoesanoico
(DHA)**

**Prostaglandine serie
3 (PGA₃)**

(negli anziani questa
trasformazione è
difficoltosa e ridotta)

Gli acidi grassi omega 3 più comuni sono cinque:

Acido alfa-linolenico (18:3 omega-3);

Acido Stearidonico (18:4 omega-3);

Acido Eicoisapentenoico (20:5 omega-3) EPA;

Acido Docosapentenoico (22:5 omega-3);

Acido Docosaesaenoico (22:6 omega-3) DHA.

	N° ATOMI DI CARBONIO :N° DOPPI LEGAMI	NOME COMUNE
Monoinsaturi	C 14: 1 w 5	miristoleico
	C 16: 1 w 7	palmitoleico
	C 18: 1 w 9	oleico
	C 20: 1 w 11	eicosanoico
	C 22: 1 w 9	erudico
Polinsaturi	C 18: 2 w 6	linoleico (LA)
	C 18: 3 w 6	gamma -linolenico (GLA)
	C 18: 3 w 3	alfa -linolenico (LNA)
	C 20: 4 w 6	arachidonico (AA)
	C 20: 5 w 3	eicosapentaenoico (EPA)
	C 22: 6 w 3	docosaesaenoico (DHA)

w 6: acidi grassi della serie omega-6

w 3: acidi grassi della serie omega-3

Ac.alfa linolenico ALA e STROKE

Rischio	Studi prospettici (anno pub)	Altri
Diminuito	- Multiple Risk Factor Intervention Trial, 1995	
Nulla	- Lyon Diet heart Study, 1999 - GISSI-Prevention Study, 1999	
Aumentato		

Ac alfa-linolenico (ALA) e malattie coronariche

Rischio	Studi prospettici (anno pub)	Altri
Diminuito	<ul style="list-style-type: none">- Health Professionals' Study, 1995- Nurses' Health Study, 2002	<ul style="list-style-type: none">- National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study (trasversale), 2001
Nulla	<ul style="list-style-type: none">- Zutphen Study, 2001- EURAMIC, 1999	
Aumentato		

Studio DART-2

Questo studio, pubblicato nel 2003, era stato condotto su 3.114 pazienti con angina instabile, per dimostrare che il principale effetto benefico degli omega-3 dipendeva dalla loro azione antiaritmica. Sorprendentemente i risultati non avevano confermato tale ipotesi, ma anzi mostrato un aumento sia delle morti improvvise che della mortalità totale **soprattutto con olio di pesce assunto come supplemento dietetico piuttosto che con la dieta.**

Anche sulla base di questo studio, l'AIFA introduceva la nota 13, precisando che i suddetti farmaci sono rimborsabili "limitatamente alle condizioni di dislipidemia familiare ed in prevenzione secondaria, cioè in soggetti con pregresso infarto del miocardio".

Dopo tale nota, la spesa del SSN per gli omega-3 scendeva nel 2005 a 84 milioni di euro e la posizione di tali farmaci passava dall'8° al 21° posto per spesa in pochi mesi.