

E. Pelosi



THERAPEUTICS

## RIASSUNTO

Gli acidi grassi omega-3 costituiscono un gruppo di composti che esercitano effetti rilevanti sulla salute umana. Sono implicati nella modulazione della risposta infiammatoria, che è alla base di patologie di grande prevalenza.

Paradossalmente, in una dieta ipercalorica ed iperlipidica come quella dei paesi occidentali, la loro assunzione è molto carente; il rapporto tra omega-3 e omega-6 assunti è fortemente sbilanciato a favore di questi ultimi.

Tutto ciò influisce negativamente sulla condizione di salute e sulla capacità di risposta a stimoli flogistici, con incremento complessivo della prevalenza di patologie infiammatorie croniche ed in particolare della malattia aterosclerotica.

– Scopo di questa revisione della letteratura è quello di riportare le evidenze dei lavori più recenti ed impattanti pubblicati sull'argomento.

**PAROLE CHIAVE** ACIDI GRASSI, OMEGA-3, OMEGA-6, NUTRICEUTICA, NUTRIGENOMICA

**SUMMARY:** Omega-3 fatty acids form a group of compounds that exercise relevant effects on human health. In fact, they are involved in modulating the inflammatory response, which is at the basis of highly important pathologies. Paradoxically, in a high caloric and high lipidic diet – which is typical of the Western world – their assumption is remarkably deficient; moreover, the ratio between omega-3 and omega-6 is strongly unbalanced, the latter being superior. All this influences negatively our health as well as our capability to respond to phlogistic stimuli, which results in a general increase of chronic inflammatory pathologies, and of atherosclerosis in particular.

– The goal of this revision of literature is that of reporting the evidences found in the most recent published data concerning this topic.

**KEY WORDS:** FATTY ACIDS, OMEGA-3, OMEGA-6, NUTRICEUTICS, NUTRIGENOMICS



## GLI ACIDI GRASSI OMEGA-3: NUTRIGENOMICA, NON SEMPLICE SUPPLEMENTO

*OMEGA-3 FATTY ACIDS: NUTRIGENOMICS, NOT A SIMPLE SUPPLEMENT*

### INTRODUZIONE

Gli acidi grassi poli-insaturi sono acidi grassi con **più di un doppio** legame Carbonio-Carbonio all'interno della catena alifatica.

– Si dividono schematicamente in due sottogruppi: gli **omega-3** (così detti in quanto il primo dei doppi legami è lo-

calizzato tra terzo e quarto atomo di Carbonio rispetto al metile terminale) e gli **omega-6** (il primo dei doppi legami è localizzato tra sesto e settimo Carbonio), derivanti rispettivamente dall'acido alfa-linolenico (ALA; 18:3n-3) e dall'acido linoleico (LA; 18:2n-6) (FIG. 1). Per i mammiferi, ALA e LA sono composti essenziali, non sintetizzabili *de novo*. L'acido alfa-linolenico, precursore-

### ACIDI GRASSI OMEGA-3 E OMEGA-6



Acido alfa-linolenico (ALA, C18:3, **omega-3**)



Acido eicosapentaenoico (EPA, C20:5, **omega-3**)



Acido docosaesenoico (DHA, C22:6, **omega-3**)



Acido linoleico (LA, C18:2, **omega-6**)



Acido arachidonico (AA, C20:4, **omega-6**)

FIG. 1

re della serie degli omega-3, è presente nelle noci, nei semi di lino, nella soia e nei loro olii. Da questo possono essere sintetizzati l'acido eicosapentaenoico (EPA; 20:5n-3) e l'acido docosaesaenoico (DHA; 22:6n-3).

Entrambi si trovano in alte concentrazioni nella carne di alcuni pesci (salmone, sgombro, tonno, trota, aringa) e nei loro olii (TAB. 1).

– Anche questi, a causa della bassa percentuale che ne può derivare dalla conversione di ALA (circa 5% per EPA e <1% per DHA), dovrebbero essere considerati composti essenziali per l'uomo.

Negli ultimi trent'anni si è rilevato un progressivo interesse nei confronti del ruolo svolto dagli acidi grassi omega-3 sulla salute umana e si sono dimostrate evidenze convincenti del loro effetto positivo nella **patologia cardio-vascolare**, sia a livello **preventivo**, sia nel **trattamento**.

Studi più recenti hanno evidenziato gli effetti positivi di questi composti anche nelle **patologie infiammatorie croniche**, nella **Sindrome metabolica**, in alcuni **tumori**, nelle **alterazioni comporta-**



**mentali** e nel **ritardo di apprendimento** dei bambini, nonché in alcune **patologie psichiatriche** e **neurodegenerative** dell'adulto.

– Infine, è dimostrato che DHA svolge un ruolo determinante per la formazione della retina e del Sistema nervoso centrale, e che la sua assunzione, nei primi periodi di vita, è fondamentale.

► Scopo di questo lavoro è quello di riportare una sintesi degli ultimi lavori

pubblicati in letteratura sull'argomento. In particolare, verranno analizzati:

- fisiopatologia degli omega-3;
- condizioni patologiche in cui gli omega-3 sono maggiormente implicati;
- assunzioni giornaliere raccomandate di omega-3.

## FISIOPATOLOGIA DEGLI OMEGA-3

I meccanismi fisiopatologici attraverso i quali gli acidi grassi omega-3 esercitano il loro effetto includono:

- competizione con l'acido arachidonico presente nelle membrane cellulari per la produzione di mediatori della flogosi;
- soppressione dell'espressione

genica di citochine pro-infiammatorie a livello delle cellule del Sistema immunitario e di molecole di adesione pro-infiammatorie espresse dalle cellule endoteliali;

- miglioramento della funzione endoteliale, riduzione dell'aggregazione piastrinica e vasodilatazione.

Dopo l'assunzione, gli acidi grassi omega-3 vengono incorporati – proporzionalmente alla dose assorbita – nelle membrane cellulari della maggior parte dei tessuti, ma – soprattutto – in quelle delle cellule coinvolte nel processo infiammatorio.

Ciò determina il cambiamento di alcune risposte fisiologiche, soprattutto attraverso la competizione con l'acido arachidonico (ARA; 20:4n-6, omega-6, il principale prodotto di LA) per la sintesi di eicosanoidi pro-infiammatori: **prostaglandine (PG)**, **tromboxani (TX)** e **leucotrieni (LT)**.

– Poiché la dieta tipica dei paesi occidentali contiene una proporzione nettamente superiore di acidi grassi omega-6 rispetto agli omega-3, anche le membrane della maggior parte delle cellule contengono grandi quantità di ARA, che di conseguenza risulta il più

Alimento	Grassi totali	Omega-3	EPA	DHA
Tonno	15,5	3,96	1,39	2,1
Salmone	13,6	3,34	0,75	1,85
Aringa	17,8	2,86	2	0,7
Sgombro	11,9	2,11	0,63	1,1
Merluzzo	0,64	0,28	0,07	0,19
Olio di germe di grano	100	7,8		
Olio di soia	100	7,7		
Olio di girasole	100	0,47		
Arachidi	48,1	0,53		
Margarina vegetale	80	2,56		
Burro	83,2	0,48		
Uovo intero	11,3	0,1		
Cavolo verde	0,9	0,36		
Ravanello	0,15	0,055		
Latte umano	4	0,08	0,02	0,02

TAB. 1

Contenuto in grammi di grassi totali, omega-3, EPA e DHA per 100g di alimento.

comune precursore per la produzione degli eicosanoidi.

In particolare, il metabolismo di ARA porta alla produzione della serie 2 delle PG e della serie 4 dei LT, molecole ad azione altamente pro-infiammatoria; viceversa, EPA comporta la formazione di PG della serie 3 e LT della serie 5, molto meno potenti nell'indurre il processo infiammatorio.

Ciclo- e lipo-ossigenasi (COX e LOX) sono enzimi necessari rispettivamente per la produzione di PG e LT.

La competizione metabolica tra omega-6 e omega-3 si ha per entrambi questi enzimi; l'aumentata concentrazione di EPA nelle membrane cellulari porta alla riduzione della produzione di TXA<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub> e PGE<sub>2</sub> (con conseguente riduzione dell'aggregazione piastrinica, della vasocostrizione e della migrazione leucocitaria) e all'aumento della produzione di eicosanoidi meno potenti: TXA<sub>3</sub>, PGI<sub>3</sub> e LTB<sub>5</sub>.

– L'effetto complessivo è l'inibizione dell'aggregazione piastrinica e lo stimolo della vasodilatazione.

Non è difficile associare questi aspetti con gli effetti positivi degli omega-3 sulla patologia cardio-vascolare. Infatti la riduzione dell'aggregazione piastrinica, rendendo il sangue meno viscoso e riducendo la possibilità di formazione di trombi, comporta anche la riduzione dello sviluppo della placca aterosclerotica.

Lo stimolo vasodilatatore favorisce il flusso ematico con riduzione delle resistenze e conseguente riduzione della probabilità di lesioni endoteliali e, di nuovo, della formazione di placche e trombi.

Gli acidi grassi omega-3 agiscono anche modulando diversi fattori di trascrizione tra i quali NF-κB (fattore nucleare kappa B; famiglia di fattori di trascrizione critici nella regolazione di numerosi geni pro-infiammatori), PPAR (*Peroxisome Proliferator Activated Receptors*, fattori di trascrizione che regolano l'espressione di geni correlati al metabolismo lipidico e glucidico) e

SREBP-1c (*Sterol Regulatory Element Binding Protein*: fattore che, sotto stimolo insulinico, controlla la trascrizione di alcuni geni epatici, inclusi glucochinasi e sintasi di acidi grassi), che controllano l'espressione di geni coinvolti nel processo flogistico e nel metabolismo lipidico.

Inoltre, studi recenti hanno individuato una nuova serie di mediatori ad azione anti-infiammatoria prodotti dagli acidi grassi poli-insaturi durante la fase risolutiva del processo flogistico acuto: le *lipoxine* che derivano da ARA, le *resolvine* della serie E che derivano da EPA e le *resolvine* della serie D, i docosatrieni e le *neuroprotectine* che derivano da DHA.

*Resolvine* e *lipoxine* agiscono come mediatori anti-infiammatori, contribuendo alla risoluzione del processo flogistico attraverso l'inibizione della produzione di radicali liberi da parte dei neutrofili, alla rimozione dei detriti cellulari delle cellule apoptotiche dalla sede di flogosi ed alla fibrosi.

Inibiscono anche IL-1, IL-2, IL-6 e TNF-alfa prodotti dai linfociti T, agendo – quindi – come anti-infiammatori endogeni.

– La *neuroprotectina D1* – inoltre – possiede proprietà anti-infiammatorie e *neuro protettive* ed ha dimostrato di promuovere la riparazione di ferite e la sopravvivenza cellulare. Anche se que-

st'area di ricerca richiede studi più dettagliati, tali nuove classi di mediatori per la risoluzione del processo infiammatorio possono essere implicate in una varietà di condizioni cliniche.

L'azione degli enzimi COX e LOX su EPA determina la produzione di metaboliti che – oltre alla già descritta azione anti-infiammatoria – riducono anche la crescita neoplastica. Inoltre EPA e DHA inibiscono l'attivazione di fattori oncogeni di trascrizione, inibiscono l'angiogenesi, riducono l'espressione della famiglia di geni Bcl-2 e promuovono l'apoptosi attraverso l'inibizione del gene NF-κB. DHA riduce la crescita tumorale anche attraverso lo stimolo alla differenziazione delle cellule tumorali nel carcinoma mammario.

L'incorporazione di EPA e DHA nei *raft* di membrana (regioni di membrana di 100-200nm di diametro con ridotta fluidità a causa del loro alto contenuto in colesterolo, glicosfingolipidi e fosfolipidi) ne riduce il contenuto in colesterolo e favorisce l'apoptosi in cellule neoplastiche. Infine, è stata dimostrata un'azione antiproliferativa ed apoptotica di EPA e DHA attraverso l'inibizione dell'enzima idrossi-metil-glutaril-CoA reductasi, che inibisce la via del mevalonato e la funzione della famiglia degli oncogeni Ras.

- **Riduzione dello stato infiammatorio; aumento delle difese antiossidanti**
- **Riduzione dell'aggregazione piastrinica**
- **Vasodilatazione**
- **Migliore funzionalità endoteliale**
- **Stabilizzazione della placca**
- **Effetto antiaritmico**
- **Riduzione moderata della pressione arteriosa**
- **Riduzione dei trigliceridi ematici**
- **Aumento modesto del colesterolo HDL**
- **Riduzione della frazione LDL *piccole e dense***
- **Riduzione della resistenza all'insulina**
- **Incremento della sintesi di adiponectina**

TAB. 2

Acidi grassi omega-3 e patologia cardio-vascolare.

È importante sottolineare che, mentre gli effetti biologici di EPA e DHA sono stati ampiamente provati (TAB. 2), viceversa quelli di ALA sono ancora in gran parte sconosciuti (gli studi condotti su uomo ed animale sembrano porre in evidenza che il principale destino metabolico di ALA sia quello energetico, della beta-ossidazione lipidica).

– Studi su questo argomento sarebbero di grande utilità in quanto ALA è l'acido grasso omega-3 più abbondante nella dieta tipica dei paesi occidentali e la sua conversione in EPA e DHA è minima.

Definire con chiarezza gli effetti di ALA potrebbe avere importanti ripercussioni per la promozione della salute e per la prevenzione di alcune patologie.

## CONDIZIONI PATOLOGICHE IN CUI GLI OMEGA-3 SONO MAGGIORMENTE IMPLICATI

### OMEGA-3 NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE

La dieta della maggior parte degli abitanti dei paesi occidentali è **carente in acidi grassi omega-3**; il rapporto tra omega-6 e omega-3 assunti è passato da 1 a 1 per l'uomo paleolitico, a 20 a 1 per quello odierno del Nord America.

– Tutto ciò predispone ad una risposta flogistica più spiccata e al conseguente sviluppo di patologie infiammatorie croniche, la cui prevalenza è in crescita esponenziale.

Sulla base di quanto riportato, è facile intuire che numerose condizioni patologiche ad eziologia flogistica possano risentire positivamente della loro supplementazione.

Le maggiori evidenze sono a favore di **asma, malattie infiammatorie croniche dell'intestino e artrite reumatoide**.

– In particolare per quest'ultima, i risultati sono tali che l'uso degli omega-3 nel suo trattamento è considerato rou-

tinario: la loro assunzione comporta una riduzione della sintomatologia dolorosa articolare, del numero delle articolazioni colpite e della rigidità articolare mattutina.

### OMEGA-3 NELLA MALATTIA CARDIO-VASCOLARE

La malattia cardio-vascolare è causa di circa 1 morte su 2 nel Nord America; prima dei 70 anni, circa la metà della popolazione ne sviluppa una qualche forma preclinica/clinica.

Diversi studi epidemiologici hanno rilevato che la mortalità per patologie cardio-vascolari in Nord America è nettamente superiore rispetto a quella registrata in Giappone, e questo nonostante i livelli di colesterolo plasmatico siano solo leggermente più bassi tra la popolazione nipponica.

– Per tale ragione, la maggiore mortalità cardio-vascolare degli americani è imputabile a fattori di rischio non correlati al colesterolo.

Nelle ultime tre decadi si sono accumulate numerose evidenze epidemiologiche sul ruolo protettivo di DHA e EPA in questa patologia: nello studio di Daviglus *et al.* si dimostra che gli americani che consumano almeno 34 g di pesce al giorno (corrispondenti a due porzioni alla settimana di pesce azzurro, o 250-500 mg/dì di DHA/EPA) corrono il rischio di infarto miocardico del 40-50% inferiore rispetto ai coetanei che assumono pesce in quantità minori. Lo studio MRFIT ha confermato la correlazione tra consumo di EPA/DHA e mortalità cardiaca; il consumo di circa 650 mg di omega-3 riduce del 40% la patologia cardio-vascolare e quella coronarica. Questo quantitativo equivale a circa 3-5 porzioni di pesce azzurro alla settimana, una dose pari a 4 volte quella stimata essere la media reale nella popolazione.

La meta-analisi di He *et al.* su 220.000 pazienti seguiti per 12 anni evidenzia come l'aumento di assunzione di pesce si correli alla riduzione progressiva della mortalità coronarica.

Il massimo potere protettivo si raggiun-

ge a dosi di 650 mg/dì, con una riduzione del rischio del 35-45%.

Anche la ISSFAL (Società internazionale per lo studio degli acidi grassi e dei lipidi) suggerisce, per il mantenimento di una ottimale condizione di salute, l'assunzione giornaliera di 650 mg/dì di EPA/DHA negli individui sani. Lo studio GISSI ha dimostrato maggiori effetti protettivi della supplementazione con EPA/DHA in pazienti con pregresso infarto miocardico rispetto agli individui sani. In questo studio DHA e EPA sono stati assunti in dosi intorno agli 850 mg/dì: dopo 3,5 anni di *follow-up* è stata registrata una riduzione del 30% delle morti cardio-vascolari, con riduzione del 45% delle morti cardiache improvvise.

Recentemente è stato dimostrato che i livelli plasmatici di trigliceridi (TG) sono un fattore di rischio importante ed indipendente per lo sviluppo della patologia coronarica. EPA e DHA sono potenti agenti ipotrigliceridemizzanti. Il loro meccanismo d'azione non è ben noto, ma sembrerebbe legato alla riduzione della lipogenesi epatica ed al contemporaneo incremento della beta ossidazione lipidica. Complessivamente gli omega-3 spostano il metabolismo degli acidi grassi dalla sintesi dei trigliceridi alla loro ossidazione, riducendo la sintesi e secrezione delle VLDL e aumentando la *clearance* dei chilomicroni, e – in ultima analisi – i livelli plasmatici dei trigliceridi.

Dosi di 3-4 gr/dì di DHA/EPA determinano una riduzione del 20-35% dei valori plasmatici di TG.

L'indice omega-3 fornisce la percentuale di EPA e DHA nei globuli rossi; questo indice consente di valutare il contenuto individuale di acidi grassi omega-3.

– Se ne comincia a parlare come possibile nuovo fattore di rischio.

Individui con indice omega-3 inferiore al 4% hanno un rischio di morte improvvisa 10 volte superiore rispetto a coloro che hanno un indice superiore all'8%.



Una correlazione simile, anche se meno pronunciata, esiste per le altre patologie cardio-vascolari. L'assunzione di EPA e DHA non consente di prevedere il contenuto delle membrane cellulari di questi grassi; perciò l'uso di un test di laboratorio come l'indice omega-3, consentirebbe di personalizzarne le dosi, assicurandone un miglior effetto clinico.

### OMEGA-3 E RESISTENZA ALL'INSULINA

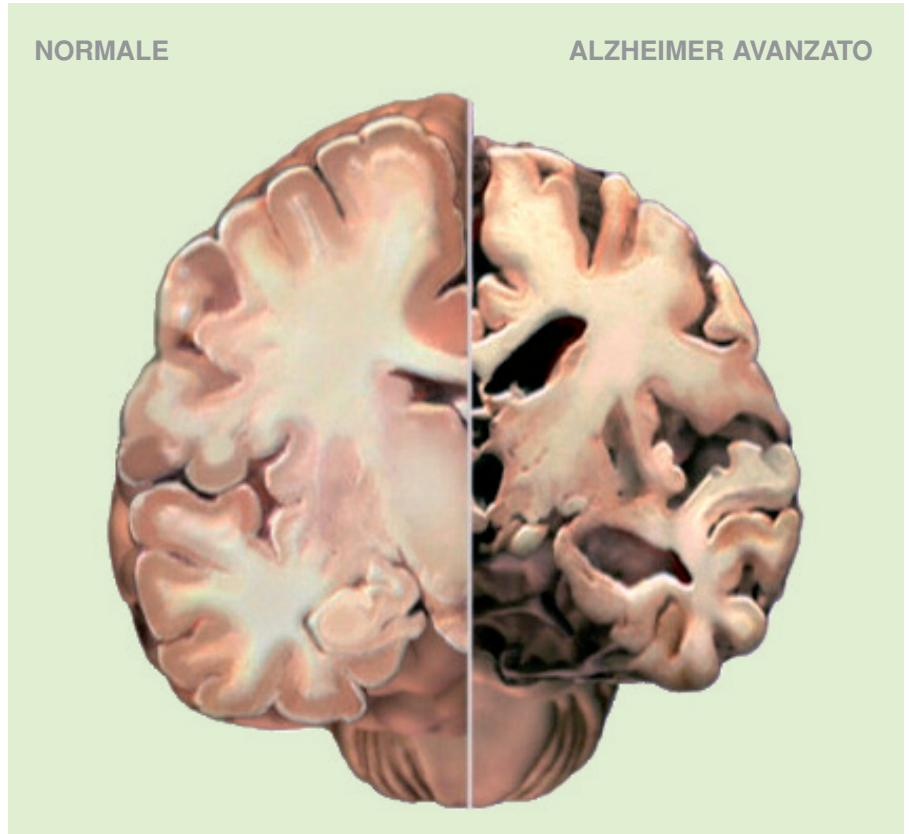
Numerosi lavori suggeriscono una correlazione inversa tra dose assunta di omega-3 e resistenza insulinica. EPA e DHA aumentano la fluidità delle membrane cellulari in cui vengono incorporati. Questo determina incremento del numero e dell'affinità dei recettori per l'insulina, con modificazione della risposta al carico glucidico e riduzione della resistenza all'insulina.

Questi effetti possono ritardare o prevenire l'insorgenza del diabete mellito di tipo 2 (DM2), mentre non sembrano influenzare il metabolismo glucidico, né l'azione insulinica nei pazienti con DM2 conclamato. Anche alcune modificazioni dell'espressione genica sono state implicate nella resistenza all'insulina. Infatti EPA e DHA:

- modulano negativamente l'espressione di NF-kB, la cui attivazione nelle cellule endoteliali è stata correlata all'iperglicemia (questo può spiegare alcune delle complicanze vascolari croniche dei pazienti con diabete);
- stimolano i PPAR agendo come ligandi.

I recettori PPAR-gamma sono stati implicati nell'eziologia della resistenza insulinica, in quanto determinano l'incremento del numero dei trasportatori del glucosio, GLUT-1 e 4, facilitando – in questo modo – il trasporto intracellulare di glucosio negli adipociti e nelle cellule muscolari. EPA e DHA, stimolando, svolgono azione anti-diabetica.

Infine, la stimolazione dei PPAR-gamma inibisce l'espressione di citochine



che stimolano la resistenza insulinica, mentre contemporaneamente stimola l'aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'*adiponectina*.

Questo porta come risultato netto la riduzione dei livelli plasmatici di glucosio, riducendone la sintesi epatica e migliorando la sensibilità all'insulina.

### OMEGA-3 NELL'OBESITÀ

Gli acidi grassi omega-3 hanno evidenziato la capacità di determinare incremento del metabolismo basale e dell'ossidazione lipidica. Anche se sono stati pubblicati pochi studi sull'uomo che hanno valutato l'effetto della supplementazione con omega-3 sull'adiposità, le evidenze disponibili suggeriscono che un aumento dell'assunzione possa ridurre l'accumulo di grasso durante la crescita ed il contenuto di grassi corporei nell'individuo obeso.

La riduzione dei grassi corporei è stata correlata a modificazioni dell'espressione genica che creano una condizione in cui si favorisce la beta-ossidazione lipidica e si riduce la tendenza al de-

posito, soprattutto quello viscerale; si è osservato anche un incremento dell'apoptosi degli adipociti ed una diminuzione dell'appetito.

### OMEGA-3 NELLO SVILUPPO INFANTILE

Gli omega-3 sono considerati necessari per il normale concepimento, crescita e sviluppo dell'embrione. Durante il terzo trimestre di gravidanza, circa 50-60 mg/di di DHA materno vengono trasferiti al feto attraverso la placenta.

– Poiché il DHA presenta alte concentrazioni nel Sistema nervoso e nelle membrane cellulari dei fotorecettori retinici, si ritiene che svolga un ruolo importante nelle funzioni cognitive e nella funzionalità visiva.

Sulla base di numerose evidenze scientifiche, nel 1999, la Società per lo studio degli acidi grassi e dei lipidi, insieme al Gruppo di lavoro sulle linee guida nutrizionali dell'Associazione mondiale di Medicina perinatale, hanno raccomandato l'aggiunta di DHA/EPA nel-

le formule del latte artificiale per bambini. Tutto ciò costituisce un importante passo in avanti per il miglioramento della salute infantile. Inoltre, poiché la qualità dei grassi nel latte materno è funzione della dieta, quest'ultima assume un ruolo fondamentale per garantire la salute del bambino e quella della madre. Durante l'allattamento, la supplementazione materna con omega-3 è di grande importanza. Occorre ribadire che il periodo della gravidanza rimane il momento più critico per garantire lo sviluppo ottimale del bambino e che le **gravide**, soprattutto nel III° trimestre, devono potersi garantire un adeguato apporto di acidi grassi omega-3.

**OMEGA-3 NELLA PATOLOGIA PSICHIATRICA**

L'encefalo è un organo estremamente ricco in lipidi (il suo peso secco è costituito per il 25% da fosfolipidi).  
 – Gli omega-3 sembrano svolgere a questo livello un'azione simile a quella svolta negli altri tessuti, in particolare la produzione di eicosanoidi con minore attività infiammatoria e minore

potere aggregante – che potrebbero preservare o migliorare la funzionalità cerebrale.  
 Inoltre, l'incorporazione di DHA nelle membrane delle cellule cerebrali ne determina un miglioramento della fluidità, della permeabilità, della capacità di interagire con enzimi e recettori, della trasduzione di segnali, della regolazione del metabolismo e, nel complesso, di tutte le funzioni cerebrali. Sembra, inoltre, che DHA e EPA migliorino le funzioni del Sistema nervoso modificando la produzione e la funzione di alcuni neurotrasmettitori come *serotonina* e *dopamina* e inibendo la fosfolipasi A2 e la proteina-chinasi C. Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato bassi livelli plasmatici di DHA in individui con schizofrenia, disturbo da deficit di attenzione ed iperattività (ADHD), dislessia, disturbi di personalità, depressione e disturbi bipolari.  
 – La riduzione dell'assunzione di omega-3 nel corso delle ultime decadi potrebbe essere correlata all'incremento della prevalenza di queste patologie nella popolazione occidentale. I dati scientifici attualmente disponibili non sono in grado di sostenere che gli

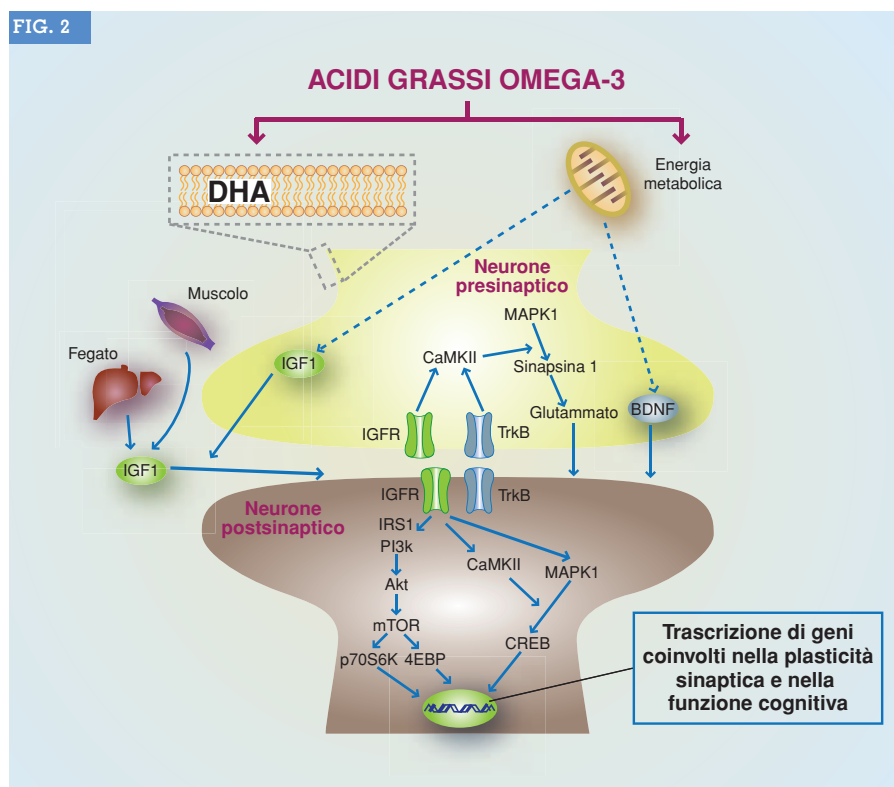
omega-3 siano efficaci nel trattamento di schizofrenia e disturbi *borderline* di personalità, mentre nei disturbi d'ansia gli studi sono all'inizio.  
 – Tra le altre patologie, le evidenze più forti suggeriscono l'uso degli omega-3 nel trattamento dei disturbi dell'umore, per i quali sembrerebbero appropriati dosaggi di 1-2 gr/di. Nel trattamento dei deficit di attenzione non esistono forti evidenze e – sebbene alcuni *trial* sembrino concludere per un loro effetto positivo – altri non riportano effetti significativi.

**OMEGA-3 NELLE MALATTIE NEURO-DEGENERATIVE E NEL MORBO DI ALZHEIMER (AD)**

Le demenze (AD e demenza vascolare) colpiscono circa il 30% delle persone di età >85 anni. Alcuni studi epidemiologici (tra cui il Framingham), hanno dimostrato l'associazione tra ridotta assunzione di omega-3 (o pesce) ed un maggiore rischio di declino cognitivo e/o Alzheimer (AD) (FIG. 2).

L'incremento dei livelli ematici di DHA sembra essere protettivo nei confronti di AD e di altre demenze. Lo studio svedese OmegaAd è stato il primo *trial* clinico ad utilizzare l'olio di pesce nel trattamento di AD. In questa esperienza EPA e DHA (rispettivamente: 600 mg e 1.700 mg/di) hanno dimostrato essere efficaci nel ridurre il declino cognitivo nel sottogruppo di pazienti con disfunzione molto lieve; viceversa, nei pazienti con forme più avanzate di malattia, non è stata evidenziata alcuna differenza nel progressivo declino cognitivo. Sembra che nei due anni precedenti l'insorgenza di AD sia presente un forte stato infiammatorio potenzialmente trattabile; **in questa fase, l'azione anti-infiammatoria degli omega-3 potrebbe prevenire o ritardare l'insorgenza di AD.** L'azione neuro-protettiva di DHA avverrebbe sia attraverso meccanismi che includono la produzione di mediatori flogistici meno potenti (con contemporanea riduzione dei metaboliti dell'acido arachidonico), sia grazie all'au-

FIG. 2



mento di alcuni fattori neurotrofici e/o alla facilitazione della trasduzione di segnali trofici.

DHA, inoltre, conferisce protezione contro numerosi fattori di rischio per le demenze, inclusi traumi del capo, diabete e patologia cardio-vascolare.

Infine, DHA protegge direttamente da AD in quanto riduce la produzione e l'accumulo della beta-amiloide e sopprime alcuni segnali di trasduzione indotti da Abeta (comprese due chinasi che fosforilano proteine Tau associate ai microtubuli che promuovono la formazione dei *tangle* neuro-fibrillari).

– Quando AD è conclamato, si ritiene che la compromissione neurale sia tale da rendere vano il trattamento di tipo anti-infiammatorio con omega-3.

### ASSUNZIONI GIORNALIERE RACCOMANDATE DI OMEGA-3

Attualmente l'assunzione media di omega-3 negli Stati Uniti è di **100-200 mg/dì per DHA e EPA e 1.400 mg/dì per ALA**. Secondo le attuali raccomandazioni della *American Heart Association* (AHA), negli individui sani il pesce (in alternativa l'olio di pesce) dovrebbe essere consumato almeno due volte la settimana (per un totale di circa 500 mg/dì di EPA/DHA). Non tutte le carni di pesce contengono le stesse quantità di omega-3; tra quelle con maggiore contenuto: salmone atlantico, sgombrò, trota, tonno, sardina ed aringa.

Tra quelle con minori quantità: pesce gatto, merluzzo, ecc.

Sempre secondo le raccomandazioni della AHA, negli individui con patologia cardio-vascolare il consumo di EPA/DHA dovrebbe essere di circa **1.000 mg/dì** (questa raccomandazione è largamente dedotta dallo studio GISSI nel quale è stata utilizzata una dose di 850 mg/dì).

– Infine, negli individui con ipertrigliceridemia, è raccomandabile l'assunzione di **2.000-4.000 mg/dì**, insieme a dieta ipocalorica ed attività fisica regolare.

Gli effetti collaterali degli acidi grassi omega-3 sono ben tollerati, e si limita-

no al sapore/retrogusto di pesce ed a piccoli fastidi gastro-intestinali.

– L'assunzione di grandi quantità di alcuni tipi di pesce (in particolare i grossi predatori) è sconsigliabile per l'alto contenuto in Mercurio delle loro carni; questo suggerimento dovrebbe essere tenuto in considerazione particolarmente dalle donne in gravidanza e da quelle che allattano.

### CONCLUSIONI

È ormai chiaro che gli acidi grassi omega-3 determinino importanti effetti benefici che si esercitano a vario livello sull'organismo umano, sia per la prevenzione, sia per il trattamento di alcune patologie di grande prevalenza.

Oltre a rappresentare una fonte di energia, gli acidi grassi omega-3 sono in grado di modulare la risposta dei nostri geni a stimoli ambientali.

– In particolare, riducendo la risposta endoteliale a stimoli pro-infiammatori, aterogenici ed angiogenici, gli **omega-3 determinano risposte molecolari che non sono determinate da alcun altro farmaco**, risultando complementari ad altri trattamenti attualmente disponibili per la patologia infiammatoria e l'aterosclerosi.

Gli acidi grassi omega-3 costituiscono un chiaro esempio di quanto indicato dalla nutrigenomica, ossia la capacità di semplici nutrienti di influenzare l'espressione dei nostri geni. ■

### Bibliografia consultata

1. Akabas S.R., Deckelbaum R.J. – Summary of a workshop on n-3 fatty acids: current status of recommendations and future directions. *Am J Clin Nutr.* **2006** Jun;83(6 Suppl):1536S-1538S.
2. Anderson B.M., Ma D.W. – Are all n-3 polyunsaturated fatty acids created equal? *Lipids Health Dis.* **2009** Aug 10;8:33.
3. Buckley J.D., Howe P.R. – Anti-obesity effects of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Obes Rev.* **2009** Nov;10(6):648-59. Epub **2009** May 12.
4. Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F. *et Al.* – Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet And Reinfarc-

- tion Trial (DART). *The Lancet* **1989**; 2:757-61.
5. Daviglius M.L., Stamler J., Orenca A.J., Dyer A.R., Liu K., Greenland P., Walsh M.K., Morris D., Shekelle R.B. – Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med.* **1997** Apr 10;336(15):1046-53.
6. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. *et Al.* – European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* **2003**;24:1601-10.
7. Deckelbaum R.J., Worgall T.S., Seo T. – Omega-3 fatty acids and gene expression. *Am J Clin Nutr.* **2006** Jun;83(6 Suppl):1520S-1525S.
8. Dietary supplementation with Omega-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico [errata in *The Lancet* 2001;357:642 and *The Lancet* 2007;369:106]. *The Lancet* **1999**;354:447-55.
9. Franz M.J., Bantle J.P., Beebe C.A. *et Al.* – Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care* **2004**;27 Suppl 1:S36-46.
10. Freund Levi *et Al.* – Omega-3 fatty acid treatment of 174 patients with mild to moderate Alzheimer's disease (Omega AD): a randomized double-blind trial. *Archives of Neurology*, **2006**;1402-8.
11. Galli C., Calder P.C. – Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. *Ann Nutr Metab.* **2009**;55(1-3):123-39. Epub **2009** Sep 15.
12. GISSI-HF Investigators – Effect of Omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* **2008**;372:1223-30.
13. Harris W.S. – The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* **2008**;87:1997S-2002S.
14. He K., Song Y., Daviglius M.L., Liu K., Van Horn L., Dyer A.R., Greenland P. – Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation.* **2004** Jun 8;109(22):2705-11.
15. Holub B.J. – Docosahexaenoic acid (DHA) and cardiovascular disease risk factors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* **2009** Aug-Sep;81(2-3):199-204. Epub **2009** Jul 9.
16. Kohli P., Levy B.D. – Resolvins and protectins: mediating solutions to inflammation. *Br J Pharmacol.* **2009** Oct;158(4):960-71. Epub **2009** Jul 7.
17. Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J. American Heart Association Nutrition Committee – Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease [published correction appears in *Circulation* 2003;107:512]. *Circulation* **2002**;106:2747-57.
18. Laxhan S.E., Vieira K.F. – Nutritional therapies for mental disorders. *Nutr J.* **2008** Jan 21;7:2.
19. Lavie C.J., Milani R.V., Mehra M.R., Ventura H.O. – Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol.* **2009** Aug 11;54(7):585-94.
20. Marchioli R., Barzi F., Bomba E. *et Al.*, for the GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by Omega-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.

21. Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A., Montinari M.R., De Caterina R. – Omega-3 fatty acids, inflammation and angiogenesis: nutrigenomic effects as an explanation for anti-atherogenic and anti-inflammatory effects of fish and fish oils. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. **2008**;1(1-2):4-23. Epub 2007 Oct 17.

22. Riediger N.D., Othman R.A., Suh M., Moghadasian M.H. – A systemic review of the roles of Omega-3 fatty acids in health and disease. *J Am Diet Assoc*. **2009** Apr;109(4):668-79.

23. Ross B.M., Seguin J., Sieswerda L.E. – Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids Health Dis*. **2007** Sep 18;6:21.

24. The multiple risk factor intervention trial (MRFIT). A national study of primary prevention of coronary heart disease. *JAMA*. **1976** Feb 23;235(8):825-7.

25. UK Scientific Advisory Committee on Nutrition – Advice on Fish Consumption Benefits and Risks. London: The Stationery Office, **2004**.

26. White B. – Dietary fatty acids. *Am Fam Physician*. **2009** Aug 15;80(4):345-50.

27. William H. – Omega-3 fatty acids: the “Japanese” factor? *J Am Coll Cardiol* **2008**;52:425-7.

28. World Health Organization – Diet, Nutrition, and the Prevention of Chronic Diseases: Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Technical report No. 916. Geneva: World Health Organization, **2003**.

29. 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 end-point analysis [published correction appears in *The Lancet* 2007;370:220]. *The Lancet* **2007**; 369:1090-8.

La Redazione ringrazia gli Editor dei siti web da cui sono state tratte le immagini di:

p. 17: <http://www.newsfood.com/key/1189/omega-3>  
 p. 18: <http://primev.com/images/products/general/omega%203.jpg>  
 p. 21: <http://www.bio.davidson.edu/courses/genomics/2009/Patel/beforeafterbrain.jpg>  
 p. 22 (tradotta): [http://dericbownds.net/uploaded\\_images/Omega\\_3\\_brain.png](http://dericbownds.net/uploaded_images/Omega_3_brain.png)

### Riferimento bibliografico

PELOSI E. – Gli acidi grassi omega-3: nutrigenomica, non semplice supplemento. *La Med. Biol.*, **2010**/3; 17-24.

### Indirizzo dell'autore

**Dott. Ettore Pelosi**  
 – Specialista in Medicina Nutrizionale  
 – Specialista in Medicina Nucleare  
 Via O. Vigliani, 89/A  
 I – 10137 Torino

# Chamomilla-Heel® s

Pomata

MEDICINALE OMEOPATICO



## Key word:

**Chamomilla-Heel® s pomata, il trattamento topico per le pelli sensibili, arrossate e secche**

## Descrizione

I principi attivi presenti nella Chamomilla e nei suoi estratti, sviluppano un'efficace azione lenitiva sugli stati infiammatori della pelle.

**Chamomilla-Heel s pomata** è il medicinale a base di tintura madre di Chamomilla: grazie allo specifico impiego di eccipiente idrofilo e all'assenza di conservanti di sintesi, che potrebbero alterare il naturale equilibrio della cute, i principi attivi possono svolgere un'azione realmente efficace, per un ottimale trattamento di frequenti disturbi dermatologici, quali:

- pelli sensibili ed escoriate con tendenza all'infiammazione
- eritemi
- pelli secche
- eritemi solari
- dermatosi
- intertrigine (fissurazioni tra due zone di cute a mutuo contatto)
- eritema da panno

## Composizione

- **Pomata:** 100 g cont.: Chamomilla recutita Ø 10 g. Contiene eccipiente idrofilo con etanolo al 14,8%.

## Posologia

Applicare più volte al dì sulla zona interessata.

## Confezione

- **Pomata:** Tubo da 50 g.

noi siamo a **Impatto Zero!**  
 GUNA S.p.A. aderisce al progetto **Impatto Zero** di LIFEQUALITY. Compensando le emissioni di CO<sub>2</sub> con la creazione di nuove foreste.



GUNA S.p.A.  
 Via Palmanova 71 – 20132 Milano



AZIENDA CON SISTEMA DI GESTIONE QUALITÀ **UNI EN ISO 9001:2008**  
 CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

Depositato presso A.I.F.A. il 20.03.2008  
 INFORMAZIONI RISERVATE AL PERSONALE SPECIALIZZATO

Al sensi del D.L. n. 219/06 Art. 120, comma 1 bis: trattasi di indicazioni per cui non vi è, allo stato attuale, evidenza scientificamente provata dell'efficacia del medicinale omeopatico o antroposofico