

Il pleiotropismo di alcuni integratori: l'esempio degli omega-3.

Enrico Bologna

Gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) sono acidi grassi essenziali, cioè non prodotti dai mammiferi che mancano degli enzimi necessari a inserire il doppio legame, il cui apporto è indispensabile per il normale svolgimento delle funzioni biologiche fondamentali sopra ricordate. Le famiglie di PUFA più importanti per il metabolismo umano sono quelle denominate omega-6 (ω -6 o n-6) e omega-3 (ω -3 o n-3). Questa denominazione è basata sulla disposizione del primo doppio legame a partire dal terminale Carbonio (Carbonio ω o Carbonio n). Nelle due famiglie il primo doppio legame si trova quindi nel sesto (ω -6) e rispettivamente nel terzo (ω -3) rango. Tutti i doppi legami sono in configurazione *cis*, vale a dire i due atomi di idrogeno che vi sono contenuti si trovano dalla stessa parte del piano formato dal doppio legame. Nell'uomo la presenza di particolari enzimi (reduttasi ed elongasi) permette la produzione di vari PUFA a catena lunga a partire dall'acido linoleico per la serie ω -6 e dall'acido linolenico per la serie ω -3.

I principali PUFA ω -3, presenti quasi esclusivamente nei pesci, sono EPA e DHA; i principali PUFA ω -6, per contro, sono contenuti negli oli vegetali e nelle carni e sono rappresentati da GLA e AA. Una volta ingeriti con gli alimenti, i PUFA ω -6 e ω -3 competono per uno stesso sistema di enzimi, rappresentati da desaturasi e da elongasi, che determinano allungamento e desaturazione delle molecole con la formazione di derivati bioattivi. Questa competizione per uno stesso sistema enzimatico fa sì che il rapporto quantitativo tra i derivati delle due famiglie di PUFA corrisponda a quello dei PUFA assunti con gli alimenti.

La prima tappa della biotrasformazione dei PUFA dipende dall'intervento di una $\Delta 6$ desaturasi che, pur avendo maggiore affinità per ALA che per LA, è utilizzata soprattutto per la catena dei composti ω -6 in quanto prevalenti rispetto agli ω -3 nella alimentazione. Per questo motivo

nell'uomo la produzione di EPA e DHA è molto modesta; i livelli di questi PUFA dipendono soprattutto dall'apporto alimentare, in particolare dal consumo di pesci, il cui contenuto in EPA e DHA, derivante come già detto dal consumo di alghe e di plancton, è particolarmente elevato per maccarelli, salmoni, aringhe, alici e sardine.

I PUFA ω -3 e ω -6 svolgono numerose funzioni vitali nell'organismo umano. Quali componenti dei fosfolipidi strutturali di membrana modulano il *signaling* cellulare, le interazioni tra cellule e, come già ricordato, la fluidità delle membrane stesse. Influenzano inoltre il sistema immunitario agendo come precursori di metaboliti eicosanoidi sintetizzati a partire dai PUFA ω -6 (Ac. arachidonico) e ω -3 (EPA) che per l'intervento di Cicloossigenasi e Lipoossigenasi e vengono trasformati nelle prostaglandine immunomodulatrici Trombossano e leucotrieni.

Questi processi di biotrasformazione coinvolgono preferenzialmente i PUFA ω -3, al cui apporto - per la già ricordata competizione enzimatica - fa riscontro una minor generazione degli eicosanoidi derivati da Ac. arachidonico ed un aumento degli eicosanoidi derivati da EPA e di DHA, caratterizzati da capacità antiinfiammatoria, che si oppone a quella proinfiammatoria dei derivati di Ac. arachidonico. La capacità antiflogistica dei PUFA ω -3, che determinano riduzione degli eicosanoidi infiammatori, di citochine (Interleukina 1 e, interleukina 6, TNF-alfa), di molecole di adesione e delle specie reattive dell'ossigeno, dipende da meccanismi diretti, (inibizione del metabolismo dell'acido arachidonico) e indiretti (alterata espressione di geni infiammatori per inibizione dei fattori di trascrizione e produzione di mediatori antiinfiammatori come le resolvine).

I meccanismi mediante i quali i PUFA ω -3 possono influenzare le funzioni dell'apparato cardiovascolare esercitando una protezione antiaterosclerotica sono stati oggetto di numerose rassegne. In sintesi, l'incorporazione di EPA e DHA nelle membrane cellulari ne condiziona l'organizzazione, la permeabilità e la fluidità; modifica inoltre l'attività di proteine e strutture transmembrana tra cui recettori, enzimi e canali ionici- In particolare l'azione sui canali di potassio, sodio e calcio modula l'eccitabilità e la contrattilità dei miociti. Questi effetti appaiono svolti soprattutto da DHA. Questo PUFA influenza inoltre il sistema adrenergico

e la liberazione di ATP dall'endotelio con aumento della produzione di NO; queste azioni, insieme alla riduzione dei livelli di noradrenalina, spiegano gli effetti antiaritmico, antiipertensivo e bradicardizzante di DHA. I PUFA possiedono numerose proprietà pleiotropiche. In questa sede verranno sinteticamente riassunte le conoscenze relative al ruolo dei PUFA non solo nelle malattie cardiovascolari, ma anche metaboliche, respiratorie, articolari, neoplastiche e psichiche. La responsabilità dei PUFA in tutte queste condizioni sarebbe rappresentata da un deficit relativo di ω -3 con eccesso di ω -6, con conseguente accumulo nelle cellule di mediatori appartenenti alle due famiglie di acidi grassi nelle stesse proporzioni in cui sono assunte con l'alimentazione. A questo proposito è da rilevare che dal XX secolo i profondi cambiamenti nella produzione e nella promozione degli alimenti ha indotto un aumento del consumo di derivati ω -6 più che di ω -3 rispetto al passato; questo fenomeno, rilevato dapprima negli USA, si è esteso a tutti i paesi occidentali e, più recentemente, anche a quelli emergenti e in via di sviluppo.

DISLIPIDEMIE

La prima applicazione clinica dei PUFA ω -3 fu quella ipolipemizzante. L'effetto riguarda prevalentemente i trigliceridi la cui riduzione, che può giungere in misura dose-dipendente fino al 30%, deriva da ridotta sintesi epatica e da aumentato catabolismo delle VLDL. I PUFA ω -3 determinano inoltre riduzione della lipemia post-prandiale, lieve aumento delle HDL ed anche delle LDL; quest'ultimo effetto sarebbe però favorevole in quanto riferibile ad un aumento del volume anziché del numero di queste particelle, la cui lesività è inversamente proporzionale alle dimensioni. Per queste caratteristiche, che si associano a buona tollerabilità e assenza di rilevanti interazioni farmacologiche, I PUFA ω -3 trovano indicazione nelle ipertrigliceridemia primarie e secondarie. Ne è stata inoltre dimostrata l'efficacia in soggetti con steatoepatite non alcoolica, condizione spesso associata a malattie cardiovascolari, sindrome metabolica e diabete mellito-

ARITMIE

Alcuni grandi studi clinici controllati (DART, GISSI, GISSI HF) hanno dimostrato che il trattamento con PUFA ω -3 riduce il rischio di aritmie ed aumenta la sopravvivenza di soggetti infartuati e di pazienti con insufficienza cardiaca su base ischemica. Questi favorevoli risultati non hanno trovato conferma nello studio Alpha Omega, condotto su soggetti anziani infartuati fino a 4 anni prima dell'inizio del trattamento con PUFA ω -3. Questa discordanza di risultati potrebbe essere spiegata con la minore entità della dose di ω -3 somministrata in questo studio, dal più tardivo inizio del trattamento e dall'uso di altri PUFA nel gruppo di controllo. I PUFA ω -3 svolgerebbero forse una azione protettiva contro le aritmie in soggetti portatori di defibrillatori impiantabili, mentre non sembrano ridurre la ricorrenza di fibrillazione dopo cardioversione elettrica.

IPERTENSIONE ARTERIOSA

Secondo una metanalisi condotta su 36 studi clinici randomizzati la somministrazione di PUFA ω -3 si associa ad una lieve riduzione della pressione arteriosa (- 2,1 mm Hg per la sistolica, -1,6 mm Hg per la diastolica). Gli autori, considerando che la riduzione dei valori pressori osservata in questa metanalisi è minore rispetto a quella rilevata in singoli studi, attribuiscono la differenza al fatto che in alcune delle indagini da essi prese in esame i PUFA sono stati somministrati in forma non purificata e/o a bassa dose, mentre in altri la pressione arteriosa non era compresa tra gli *end-point* maggiori.

INSUFF CARDIACA CRONICA

Miglioramenti della frazione di eiezione ventricolare sinistra associati al trattamento con PUFA ω -3, 1 g/die, sono stati osservati nello Studio GISSI HF come anche, a dosi di 4 g/die, dopo trattamento con 4 g/die per 3 mesi.

Anche in soggetti con cardiomiopatia dilatativa la somministrazione di PUFA ω -3 per un anno si è associata ad aumento significativo della frazione di eiezione ventricolare sinistra. A questi rilievi fa riscontro quello di una significativa riduzione della concentrazione plasmatica di peptide natriuretico atriale in uno studio condotto su soggetti trattati con 2 g/die di PUFA ω -3. Questi favorevoli risultati sono stati messi in relazione con i

già ricordati effetti dei PUFA sulla funzione endoteliale e con l'effetto antiaritmico.

INSUFFICIENZA RENALE

In soggetti con nefropatia diabetica e da IgA la somministrazione di PUFA ω -3 si è accompagnata a diminuzione della proteinuria ed a miglioramento del quadro lipidico, mentre in pazienti dializzati il trattamento si è associata a maggior durata degli accessi vascolari. Nei soggetti nefropatici, inoltre, i PUFA esercitano un sensibile effetto antipertensivo ed una elevata efficacia ipotrigliceridemizzante.

MALATTIE NEUROLOGICHE E PSICHICHE

I PUFA ω -3 sono presenti in elevata concentrazione nel sistema nervoso centrale dei mammiferi, dove favoriscono le attività sinaptiche, proteggono l'integrità dei neuroni in condizioni di ischemia e svolgono attività antiapoptosica. Per questi motivi l'effetto dei PUFA è stato valutato nei confronti del danno ischemico, del declino cognitivo senile e della demenza di Alzheimer. I discordanti risultati di queste osservazioni, dipendenti anche da disomogeneità qualitativa e quantitativa dei trattamenti, non permettono di trarre conclusioni.

Risultati in gran parte positivi sono stati invece osservati nelle sindromi depressive, in particolare in quelle di maggior gravità, in quelle perimenopausali, in quelle senili e in quelle che accompagnano la malattia di Parkinson. Questa azione antidepressiva sembra dipendere soprattutto da EPA, mentre DHA avrebbe effetto molto minore.

NEOPLASIE

Le alterazioni della fisiologia cellulare responsabili della comparsa e dello sviluppo delle neoplasie

sono rappresentate da autosufficienza dei segnali di crescita, insensibilità ai segnali inibenti la crescita, attività antiapoptosica, illimitata capacità replicativa, angiogenesi protratta, invasività e metastatizzazione,

riprogrammazione del metabolismo energetico ed inibizione della distruzione immunitaria. La possibile capacità dei PUFA ω -3, in particolare di EPA e DHA, di proteggere dalle neoplasie dipenderebbe da inibizione del metabolismo di AA, interferenza con le citochine coinvolte nella genesi delle neoplasie, inibizione dell'angiogenesi e della diffusione. In particolare i PUFA svolgerebbero, insieme ad un effetto antiinfiammatorio, una azione antitumorale mediante processi immunomodulatori capaci di modificare la produzione di LT, PG, TX e di indurre la produzione di altre molecole come le resolvine e le protectine. Queste potenzialità dei PUFA ω -3, rilevate in studi sperimentali, non hanno trovato adeguata conferma negli studi clinici nei quali, peraltro, la valutazione dell'apporto dietetico è soggetta ad un largo margine di errore; ma l'unico studio condotto con la somministrazione di EPA e DHA ha dimostrato che questa era significativamente associata ad un risotto rischio di neoplasia mammaria, mentre il consumo di acidi grassi monoinsaturi era significativamente associato con un rischio aumentato. Appare verosimile che la discordanza di risultati sia da mettere in rapporto sia con la diversità delle dosi di PUFA, sia con la frequenza di mutazioni dei geni preposti al metabolismo dei PUFA.

L'efficacia dei PUFA nei confronti dell'infiammazione ha stimolato numerose ricerche miranti a stabilirne l'efficacia in condizioni morbose caratterizzate da infiammazione. Risultati positivi sono stati riportati in alcune malattie respiratorie, in particolare asma, e in molte malattie reumatologiche in cui, come nel caso dell'artrite reumatoide e del lupus sistemico, i PUFA riducono significativamente la necessità di utilizzare i FANS. Efficacia è stata inoltre riferita in pazienti con malattie infiammatorie intestinali.

EFFETTI AVVERSI

L'osservazione che i PUFA ω -3 possono far aumentare il tempo di sanguinamento e quindi favorire emorragie in soggetti a rischio in quanto trattati con aspirina o anticoagulanti ovvero sottoposti a interventi su cuore o arterie ha dato luogo a vari studi clinici controllati il cui esito ha escluso questo rischio. La capacità dei PUFA ω -3 di favorire la comparsa di diabete mellito tipo 2 è stata oggetto di vari studi, che hanno fornito risultati contrastanti. Mentre lo Studio Womens' Health Initiative ha

mostrato che l'apporto di PUFA ω -3 superiore a 2 g/die si associa ad una incidenza significativamente maggiore di diabete (17), è stato rilevato che il DM2 è meno frequente nelle popolazioni con elevato consumo di prodotti ittici (48). Una recentissima metanalisi, condotta su studi relativi agli effetti del consumo di pesce e di prodotti a base di PUFA ω -3 non ha mostrato alcuna significativa associazione con l'incidenza di diabete, mentre ha rivelato l'esistenza di una notevole eterogeneità di risultati .

In conclusione, a fronte di valide documentazioni di efficacia in varie condizioni morbose, il valore terapeutico o preventivo dei PUFA non è ancora ben definibile la maggior parte delle ricerche cliniche finora condotte presentano aspetti criticabili relativamente a differenze qualitative e/o quantitative nell'alimentazione ittica, diversità genetiche, diversità in composizione e purezza dei preparati di PUFA.

In particolare varie metanalisi dalle quali non risulta alcun effetto benefico dei PUFA, presentano vari aspetti discutibili: l'inserimento nelle casistiche esaminate di soggetti trattati sia con modificazioni alimentari sia con preparati di PUFA e, in questi ultimi, con dosi variabili da 1 a 6,2 g/d e con contenuto in PUFA variabile e con rapporto EPA/DHA compreso fra 0,5 e 2 (ricordiamo che nei preparati disponibili in Italia il contenuto in PUFA è non inferiore all'85% e che il rapporto EPA/DHA è compreso tra 0,5 e 1,5); in alcune casistiche, peraltro, era somministrato solo EPA.. La durata mediana del trattamento, inoltre, era compresa tra 1 e 6,2 anni con mediana di 2 anni, quindi con alcuni studi durati troppo poco per valutare la capacità preventiva nei confronti di molte affezioni, soprattutto cardiovascolari e neoplastiche. Altri problemi sono rappresentati dalla possibile influenza degli altri trattamenti attuati nei soggetti studiati, in particolare quelli con statine, anticoagulanti e antiaggreganti e con altri farmaci attivi sull'apparato cardiovascolare. Appare evidente la necessità di ulteriori indagini controllate condotte in popolazioni omogenee con una stessa fonte di PUFA avente contenuto adeguato sia di EPA che di DHA nelle proporzioni standard .

FONTI ALTERNATIVE DI PUFA OMEGA-3

L'apporto di PUFA ω -3 mediante consumo di pesce trova alcune limitazioni, rappresentate dal progressivo depauperamento del patrimonio ittico provocato dal continuo aumento della pesca e in

particolare dall'impiego di metodi che non ne rispettano l'ecosistema; un'altra importante limitazione è costituita dalla contaminazione da metilmercurio, che secondo i dati del Natural Resource Defense Council statunitense è elevatissima nei pesci predatori (fra cui Pesce spada, Cernia, Pesce specchio atlantico, Maccarello reale, Squalo, Sgombro reale) ed elevata in molti altri (fra cui Branzino, Ombrina, Halibut, Trota di mare, Pesce serra, Tonno). In tutti i casi la concentrazione di mercurio nelle carni di questi pesci è proporzionale alle loro dimensioni: infatti gli esemplari di maggiori dimensioni divorano quelli più piccoli e il mercurio così assunto non viene eliminato. Per quanto riguarda il tonno va considerato che il contenuto in mercurio, è minore nelle confezioni in scatola poiché queste sono preparate con gli esemplari più piccoli. Basso contenuto in mercurio caratterizza invece aringhe, alici, naselli, sardine e sogliole. A questo proposito è opportuno ricordare che nelle capsule contenenti olio di pesce, disponibili in molti paesi anche europei la presenza di mercurio è trascurabile in quanto questo metallo nelle carni dei pesci è legato in grandissima parte alle proteine e ben poco alla frazione lipidica.

I problemi legati al consumo di pesce e le incertezze sul valore dei preparati disponibili in commercio hanno indotto a cercare fonti alternative di PUFA. Tali ricerche riguardano gli oli provenienti da e soprattutto l'olio di alghe. Una risorsa è rappresentata dalle noci, particolarmente ricche in acido α -linolenico (ALA), e cioè del precursore di acido eicosapentaenoico (EPA) e di acido docosapentaenoico (DPA). Gli effetti del consumo di noci sono stati oggetto di uno studio, pubblicato nel novembre 2013, condotto su due ampie coorti di professionisti sanitari (76.464 donne seguite per 30 anni (1980 – 2010) nel Nurses' Health Study e 42.464 uomini seguiti per 25 anni (1986 – 2010) nel Health Professionals Follow-up Study) per un totale di oltre 3 milioni di persone-anno. Dallo studio è risultato che il consumo di noci è significativamente associato in misura inversa con la letalità in entrambe le coorti; questa associazione è risultata tanto più stretta quanto maggiore era il consumo settimanale di noci. L'associazione inversa è risultata ugualmente significativa per le morti provocate da neoplasia, cardiopatia e malattia respiratoria.