

IL PUNTO SU... Acidi grassi polinsaturi n-3 e la recente revisione sistematica Cochrane

a cura di Alessandra Bordoni e Francesca Danesi

Premessa

Gli acidi grassi n-3 o ω -3 sono acidi grassi polinsaturi (PUFA). I principali tipi di PUFA n-3 sono l'acido α -linolenico (ALA) a 18 atomi di carbonio con 3 doppi legami, l'acido eicosapentaenoico (EPA) a 20 atomi di carbonio con 5 insaturazioni e l'acido docosaesaenoico (DHA) a 22 atomi di carbonio con 6 doppi legami. L'organismo umano non è in grado di sintetizzare l'ALA che deve quindi essere ottenuto dagli alimenti che lo contengono quali noci, semi oleosi (lino e colza) e oli vegetali (colza e soia). ALA può essere parzialmente convertito in EPA e DHA, chiamati collettivamente acidi grassi n-3 a lunga catena (LC-PUFA n-3), i quali si trovano naturalmente nei pesci grassi, come il salmone, sardine e sgombri, e negli oli di pesce come l'olio di fegato di merluzzo. Il DHA si trova inoltre in prodotti di origine algale (1).

I PUFA n-3 hanno diverse funzioni fondamentali, come la regolazione dello sviluppo e della crescita dell'organismo e del funzionamento di organi e tessuti; essi inoltre modulano meccanismi biologici associati ad alcune patologie cronico-degenerative come quelle cardiovascolari, diminuendone il rischio di insorgenza nella popolazione sana (prevenzione primaria) o diminuendone gli eventi in pazienti con documentato rischio aterosclerotico o con malattia cardiovascolare (MCV) documentata (prevenzione secondaria) (2-5).

Sulla base di tali effetti preventivi, l'aumento del consumo di PUFA n-3 è stato ampiamente auspicato a livello mondiale. Le attuali linee guida italiane incoraggiano il consumo di pesce nella misura di due-tre porzioni la settimana (6), che fornirebbero la quantità di LC-PUFA n-3 ($\approx 0,5$ g/die) suggerita per la prevenzione primaria delle MCV (7). La quantità suggerita nella prevenzione secondaria è circa il doppio ed è quindi più difficilmente raggiungibile senza il consumo di integratori od olio di pesce (7, 8).

La recente revisione sistematica Cochrane

La recente revisione sistematica Cochrane, pubblicata il 18 luglio 2018 nella Cochrane Library (9), ha messo in dubbio che l'integrazione con PUFA n-3 possa effettivamente ridurre il rischio di malattie cardiache, ictus o morte. Questa rassegna combina i risultati di 79 studi randomizzati controllati che hanno valutato gli effetti del consumo di PUFA n-3 sulle MCV su un totale di 112.059 persone. In generale, gli studi considerati avevano una durata compresa tra 12 e 72 mesi e includevano adulti, sia uomini che donne, con vari gradi di rischio MCV, ed erano svolti principalmente in paesi industrializzati di Nord America, Europa, Australia ed Asia. La maggior parte degli studi ha confrontato l'impatto dell'assunzione di integratori di LC-PUFA n-3 rispetto a placebo oppure del consumo di una dieta contenente cibi naturalmente ricchi o arricchiti con ALA rispetto alla

dieta abituale. Solo pochi studi hanno valutato gli effetti di una maggiore assunzione di LC-PUFA n-3 con alimenti come il pesce.

Secondo gli Autori della revisione sistematica Cochrane solo 25 dei 79 studi selezionati possono essere considerati altamente affidabili e a basso rischio di parzialità in quanto ben disegnati e condotti, per cui è essenzialmente su questi studi che si basano le conclusioni della revisione, qui di seguito elencate:

- l'aumentato apporto di LC-PUFA n-3 ha un effetto minimo o nullo sul rischio di morte per qualsiasi causa (elevato livello di certezza);
- la maggiore assunzione di LC-PUFA n-3, principalmente tramite integratori, non comporta significative differenze sul rischio di eventi cardiovascolari;
- esiste evidenza che gli LC-PUFA n-3 riducano i trigliceridi plasmatici e che l'assunzione di olio di pesce o di integratori sia raccomandabile ai fini della riduzione della trigliceridemia;
- gli LC-PUFA n-3 riducono anche il colesterolo HDL (HDL-C). Tale riduzione del HDL-C parrebbe andare in senso opposto ad una protezione cardiovascolare sebbene il binomio HDL-C elevato e cardioprotezione sia stato messo di recente in discussione (10);
- l'aumentata assunzione di ALA con la dieta o con integratori ha un effetto minimo o nullo sulla mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari;
- una maggiore introduzione di ALA pare ridurre il rischio di aritmie (dal 3,3% al 2,6%);
- l'aumento di assunzione di LC-PUFA n-3 o di ALA sembra non influire sul peso o sulla percentuale di grasso corporeo.

Alcune considerazioni

Data la forte evidenza circa gli importanti effetti dei PUFA n-3 verso la riduzione del rischio cardiovascolare riportata in precedenti studi epidemiologici (3, 4), le conclusioni della revisione sistematica Cochrane sono in qualche modo sorprendenti.

La maggior parte degli studi considerati nella revisione sono stati condotti su pazienti con malattia cardiovascolare preesistente: questo rappresenta una notevole limitazione, ed il non aver discriminato tra prevenzione primaria e secondaria indebolisce fortemente quanto affermato in termini generali.

Secondo il professor Tom Sanders, professore emerito di Nutrizione e Dietetica del King's College di Londra, la principale limitazione di questa revisione è aver paragonato una maggiore assunzione di PUFA n-3 (tramite i comuni alimenti o gli integratori) alla dieta abituale senza tener conto del fatto che, negli ultimi 20 anni, in quest'ultima è considerevolmente aumentato il contenuto di PUFA n-3 (11). Ciò è avvenuto sia per l'aumentata consapevolezza dei consumatori riguardo l'opportunità di incrementare il consumo di pesce sia perché l'industria alimentare ha riconosciuto la necessità di ristabilire l'equilibrio tra PUFA n-6 e n-3 negli oli utilizzati nella lavorazione degli alimenti e di ridurre l'impiego di oli vegetali parzialmente idrogenati; l'aumentato uso di oli vegetali non idrogenati, come olio di colza e olio di soia, negli alimenti trasformati ha portato a un consumo generalmente più elevato di ALA rispetto al passato.

Inoltre ulteriori importanti fattori da prendere in considerazione sono: i) le quantità di LC-PUFA n-3 o di ALA somministrate (ed il loro reciproco rapporto), variabili nei diversi studi; ii) l'interazione tra eventuale terapia farmacologica assunta nei diversi studi ed il trattamento con PUFA n-3; iii) la variabilità della dieta dei soggetti esaminati.

Questo ancora una volta sottolinea quanto i trial di intervento che utilizzano alimenti siano di maggiore difficoltà rispetto a quelli farmacologici. La magnitudo dell'effetto è, in questi ultimi, decisamente maggiore e rende quindi trascurabile la variabilità di altri fattori quale il tipo di dieta seguito dai soggetti, sia trattati che placebo, o la concomitante presenza di altri trattamenti farmacologici.

Così come per i farmaci, anche nel caso dei PUFA n-3 potrebbero esserci variazioni interindividuali della risposta, basate ad esempio su differenze genetiche dell'assorbimento e del metabolismo di questi acidi grassi (12, 13). Importante sarebbe una stratificazione dei soggetti basata su caratteristiche genetiche o anche semplicemente sui livelli ematici o eritrocitari di PUFA n-3. Questo permetterebbe non solo di fornire spiegazioni fisiologiche sui mancati effetti attesi, ma soprattutto di dare indicazioni su chi può beneficiare più di altri della maggiore introduzione di LC-PUFA n-3 (14), così come è accaduto per l'acido folico (15).

Conclusioni

L'importanza dell'alimentazione nella prevenzione delle MCV è certa ma complessa, e identificare i componenti con il maggiore impatto, così come la loro 'dose efficace', è un arduo compito. Sebbene le conclusioni della revisione Cochrane debbano essere tenute in considerazione e suggeriscano la necessità di ulteriori studi, in particolare ai fini della prevenzione secondaria, dal punto di vista della nutrizione preventiva e nella popolazione generale, il consumo bisettimanale di pesce, meglio se grasso, accompagnato da una riduzione della quota di grassi saturi, rimane sicuramente un cardine per mantenere la salute cardiovascolare.

Riferimenti bibliografici

1. Calder PC. Omega-3: The good oil. *Nutrition Bulletin*. 2017;42(2):132-140.
2. Poli A, Marangoni F, Visioli F. Alimentazione e prevenzione cardiovascolare: Recenti evidenze [The heart-friendly diet]. *Giornale Italiano di Cardiologia*. 2015;16(9):485-492.
3. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: Evaluating the risks and the benefits. *JAMA*. 2006;296(15):1885-1899.
4. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999;354(9177):447-455.
5. Russo GL. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochemical Pharmacology*. 2009;77(6):937-946.
6. Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione. Linee guida per una sana alimentazione italiana: Ministero Politiche Agricole e Forestali; 2003. 84 pp.

7. Società Italiana di Nutrizione Umana. LARN. Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana. Milan: SICS; 2014. 656 pp.
8. Integratori Italia – AIIPA. Review scientifica sull'integrazione alimentare: Stato dell'arte alla luce delle evidenze scientifiche. Milan: EDRA; 2016. 104 pp.
9. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;7:CD003177.
10. Allard-Ratick M, Khambhati J, Topel M, Sandesara P, Sperling L, Quyyumi A. Elevated HDL-C is associated with adverse cardiovascular outcomes. *European Heart Journal*. 2018;39(suppl_1):ehy564.550.
11. Thornton J. Omega 3 supplements do not reduce risk of heart disease, stroke, or death, finds review. *BMJ*. 2018;362.
12. Mancini M, Ordovas JM, Riccardi G, Rubba P, Strazzullo P. Nutritional and metabolic bases of cardiovascular disease: John Wiley & Sons; 2011. 488 pp.
13. Bordoni A, Astolfi A, Morandi L, Pession A, Danesi F, Di Nunzio M, et al. N-3 PUFAs modulate global gene expression profile in cultured rat cardiomyocytes. Implications in cardiac hypertrophy and heart failure. *FEBS Letters*. 2007;581(5):923-929.
14. von Schacky C. Omega-3 fatty acids in cardiovascular disease--an uphill battle. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*. 2015;92:41-47.
15. Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, Wang X, Gottesman RF, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: The CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(13):1325-1335.