



# Olio di pesce

## Descrizione

Olio grezzo ottenuto da pesce azzurro (acciughe, sardine).

## Componenti principali

Acidi grassi poliinsaturi a lunga catena della serie omega-3, in particolare acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA).

## Attività farmacologica

Attività ipolipemizzante ed emoreologica. Attività antiinfiammatoria. Attività antiaritmica. Azione immunomodulante.

## Impiego clinico

Prevenzione primaria e secondaria delle patologie cardiovascolari. Iperlipidemia combinata o ipertrigliceridemia. Malattie croniche su base infiammatoria.

## Controindicazioni

Nessuna controindicazione nota.

## Avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Per la sua attività antiaggregante piastrinica l'olio di pesce può determinare, in soggetti in trattamento con farmaci attivi sul sistema emocoagulativo, un modesto aumento del tempo di sanguinamento. Si raccomanda prudenza nello stato pre-operatorio. Non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante allattamento: in conformità con la prassi medica generale, il prodotto non deve essere impiegato senza prima avere sentito il parere del medico.

## Interazioni

Nessuna nota.

## Effetti indesiderati

In alcuni casi sono stati riscontrati lievi disturbi gastrointestinali.

# Note Bibliografiche

## Composizione

Gli oli di pesce, noti anche come oli marini, rappresentano la fonte naturale più ricca di acidi grassi poliinsaturi a lunga catena della serie omega-3 (LCPUFA n-3), in particolare acido eicosapentaenoico (EPA; C20:5,n-3) e acido docosaesaenoico (DHA; C22:6,n-3). Entrambi si trovano in natura in forma di triacilgliceroli (TAGs). Gli omega-3 e i loro effetti sono stati oggetto di studio fin dai primi anni '70, quando Bang e Dyerberg<sup>1</sup> evidenziarono una netta relazione tra la bassa incidenza di malattie cardiovascolari nelle popolazioni Inuit originarie della zona artica e la loro dieta basata essenzialmente sul pesce. Soprattutto si osservava che questa cardioprotezione non era più dimostrabile in quegli individui che emigravano in Canada e modificavano, quindi, le loro abitudini alimentari. La correlazione positiva è stata poi confermata da vari studi sperimentali e clinici. Da allora sempre più scienziati hanno indagato le proprietà benefiche di questi acidi grassi in relazione a diverse patologie, prima con particolare riferimento alle malattie cardiovascolari dove è ormai noto che gli acidi grassi n-3 esplicano le loro proprietà antiaterogene, ipotensive e antidislipidemiche, poi su malattie autoimmuni e addirittura neoplastiche.

## Attività biologiche ed impieghi clinici descritti in letteratura

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici dell'olio di pesce sono legati alla presenza di LCPUFA omega-3, in particolare EPA e DHA:

**Integrazione di LCPUFA omega-3.** Gli acidi grassi poliinsaturi (PUFA, Polinsaturated Fatty Acids) si caratterizzano per la presenza di doppi legami, o legami insaturi, sulla catena lipidica: il numero e la posizione di questi doppi legami insaturi contraddistinguono il singolo lipide. Gli acidi grassi essenziali (chiamati EFA, Essential Fatty Acids o AGE, Acidi grassi Essenziali) costituiscono un particolare gruppo di acidi grassi poliinsaturi; in particolare sono quelli che non possono essere sintetizzati dall'organismo umano ma devono essere introdotti con la dieta. Proprio per questo loro ruolo di fattore vitamino-simile, gli acidi grassi essenziali vengono anche indicati come vitamina F (dall'inglese *fatty acids*). Esistono otto serie differenti di acidi grassi essenziali, ma le principali sono la serie omega-6 e la serie omega-3. Queste due principali classi di EFA si distinguono in base alla posizione del primo doppio legame rispetto al carbonio terminale (ovvero, si parla di serie omega-3 e omega-6 quando il primo doppio legame della catena carboniosa è posto, rispettivamente, a 3 e 6 atomi di distanza dal carbonio metilico, convenzionalmente indicato come carbonio 1 o carbonio ω). La classe n-3 trova il suo precursore nell'acido α-linolenico (ALA, C18:3;n-3), presente in alcuni alimenti di origine vegetale, che, una volta assunto con la dieta, viene metabolizzato da una serie di enzimi

<sup>1</sup> Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980; 33 (12): 2657-61.

con attività di desaturasi ed elongasi fino a trasformarlo in diversi composti intermedi derivati tra cui i ben noti acidi eicosapentenoico (EPA, C20:5;n-3) e docosaesaenoico (DHA, C22:6; n-3), veri e propri responsabili degli effetti degli acidi della serie n-3 e presenti solo nel pesce, nell'olio di pesce e nei crostacei. L'acido linoleico (LA, C18:2;n-6), precursore della serie n-6 e presente abbondantemente in alimenti di origine vegetale, condivide con l'acido linolenico (ALA) le stesse vie metaboliche. La competizione tra n-6 ed n-3 per gli enzimi metabolici comuni implica un'assunzione alimentare bilanciata dei due tipi di acidi grassi, così da evitare disequilibri nei metaboliti secondari che da essi derivano<sup>2</sup>. L'acido arachidonico (AA, C20:4;n-6), per la serie n-6, e gli acidi EPA e DHA per la serie n-3, sono trasformati in prostaglandine (PGs), trombossani (TXs) e leucotrieni (LTs) con funzionalità molto diverse. Tutti gli eicosanoidi derivati da AA, ovvero prostaglandine della serie 2 e leucotrieni della serie 4, presentano ad esempio una azione vasocostrittrice, pro-aggregante e pro-infiammatoria, mentre gli eicosanoidi derivati da DHA ed EPA, ovvero prostaglandine della serie 3 (PGE<sub>3</sub>) e leucotrieni della serie 5, presentano funzioni opposte. Per favorire il giusto equilibrio tra eicosanoidi buoni e cattivi il rapporto nella dieta tra omega-3 ed omega-6 dovrebbe essere almeno di 1:6 (gli studi più recenti indicano valori ottimali compresi tra 1:2 e 1:4), a fronte dell'attuale 1:15, valore tipico dei Paesi occidentali industrializzati. Riequilibrare tale rapporto, che nella dieta dei nostri antichi progenitori era intorno a 1:1, è molto importante per la salute<sup>3</sup>. La dose giornaliera consigliata varia da 1 a 4 g di EPA+DHA al giorno, a seconda della specifica indicazione.

**Prevenzione cardiovascolare.** Negli ultimi anni sono aumentate le evidenze e l'attenzione sull'azione cardioprotettiva degli acidi grassi omega-3. Le evidenze circa l'utilità degli oli di pesce nella prevenzione cardiovascolare, inizialmente scaturite da studi epidemiologici, sono ormai confermate da oltre 4.500 studi clinici controllati e randomizzati sull'argomento, tra cui vanno menzionati lo studio DART<sup>4</sup> e il Lyon Diet Heart Study<sup>5</sup>. In sintesi, la capacità dei PUFA omega-3 di ridurre il rischio cardiovascolare globale deriva dal concorso di attività biologiche diverse, fra cui l'effetto sul metabolismo degli eicosanoidi, sull'infiammazione, sulla beta-ossidazione, sulla disfunzione endoteliale, sulle citochine e fattori di crescita, sull'espressione genica delle molecole dell'adesione ed infine l'effetto diretto a livello cardiaco sull'aritmogenesi, che comporta una

---

<sup>2</sup> Artemis P Simopoulos. *The omega-6/omega-3 fatty acid ratio, genetic variation, and cardiovascular disease. Review Article. Asia Pac J Clin Nutr 2008;17 (S1):131-134 131.*

<sup>3</sup> "The importance of omega-3 essential fatty acids in the diet is now evident, as well as the need to return to a more physiologic omega-6/omega-3 ratio of about 1-4/1 rather than the ratio of 20-16/1 provided by current Western diets. (...) It is only for the past 150 years that omega-3 fatty acids have been decreased in Western diets due to agribusiness and food processing." (Simopoulos A. *The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. Experimental Biology and Medicine. 2008 Jun;233(6):674-88.*)

<sup>4</sup> Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. *Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). Lancet 1989; 2:757-61.*

<sup>5</sup> De Longheril M, Salen P, Martin JL, Moniaud I, Delaye J, Mamelle N. *Mediterranean diet, traditional risk factors and rate of cardiovascular complication after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999; 99:779-85.*

riduzione delle aritmie ventricolari. Buone evidenze dei vantaggi derivanti da una supplementazione di EPA e DHA sono stati ottenuti nella prevenzione secondaria dell'infarto miocardico. È questa, infatti, la conclusione cui è giunta l'indagine "Prevenzione" del Gruppo Italiano per lo Studio e la Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-P)<sup>6</sup>, patrocinata dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e dall'Istituto Mario Negri. I risultati ottenuti dal GISSI-P su più di 11.000 infartuati, controllati per oltre cinque anni in decine di centri specialisti, dimostrano che la dieta occidentale è carente in omega-3 e che un solo grammo al giorno di n-3 LC-PUFA riduce la mortalità nei soggetti sopravvissuti ad un infarto miocardico recente (<3 mesi) ed in terapia preventiva con altri farmaci<sup>7,8</sup>. Tutti questi lavori hanno confermato il ruolo degli n-3 PUFA nel ridurre la mortalità

<sup>6</sup> "Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione was conceived as a population, pragmatic trial on patients with recent myocardial infarctions conducted in the framework of the Italian public health system. In GISSI-Prevenzione, patients were invited to follow Mediterranean dietary habits, and were treated with up-to-date preventive pharmacological interventions. **Long-term n-3 PUFA (1 g daily) but not vitamin E (300 mg daily) was beneficial for death and for combined death, nonfatal myocardial infarction, and stroke. All the benefit, however, was attributable to the decrease in risk for overall, cardiovascular, cardiac, coronary, and sudden death.** At variance with the orientation of a scientific scenario largely dominated by the "cholesterol-heart hypothesis," **GISSI-Prevenzione results indicate n-3 PUFA (virtually devoid of any cholesterol-lowering effect) as a relevant pharmacological treatment for secondary prevention after myocardial infarction.** As to the relevance and comparability of GISSI-Prevenzione results, up to 5.7 lives could be saved every 1000 patients with previous myocardial infarction treated with n-3 PUFA (1 g daily) per year. Such a result is comparable to that observed in the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) trial, where 5.2 lives could be saved per 1000 hypercholesterolemic, coronary heart disease patients treated with pravastatin for 1 yr. **The choice of a relatively low-dose regimen (1-g capsule daily) more acceptable for long-term treatment in a population of patients following Mediterranean dietary habits, and the pattern of effects seen in GISSI-Prevenzione (namely, reduction of overall mortality with no decrease in the rate of nonfatal myocardial infarction) all strongly suggest that n-3 PUFA treatment should be considered a recommended new component of secondary prevention.** The importance of this combined/additive effect is further suggested by the analyses of the interplay between diet and n-3 PUFA: There is an interesting direct correlation between size of the effect and "correctness" of background diets. It can be anticipated that a conceptual barrier must be overcome: A "dietary drug" should be added to "dietary advice," which remains fundamental to allow this statement to become true in clinical practice." (Marchioli R, Schweiger C, Tavazzi L, Valagussa F. Efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lipids* 2001; 36 (Suppl): S119-26).

<sup>7</sup> Dietary supplementation with n-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. *Lancet* 1999;354:447-55.

<sup>8</sup> "The purpose of this paper is twofold: on the one hand, to confirm the positive results on n-3 PUFA from the overall results Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione trial; on the other, to summarize and describe how the results of an important trial can help generate hypotheses either on mechanisms of action or on differential results in particular subgroups of patients, as well as test the pathophysiological hypotheses that have accompanied in the years the story of the hypothesized mechanisms of action of a drug. GISSI-Prevenzione was conceived as a pragmatic population trial on patients with recent myocardial infarction and it was conducted in the framework of the Italian public health system. In GISSI-Prevenzione, 11,323 patients were enrolled in a clinical trial aimed at testing the effectiveness of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) and vitamin E. Patients were invited to follow Mediterranean dietary habits, and were treated with up-to-date preventive pharmacological interventions. **Long-term n-3 PUFA at 1 g daily, but not vitamin E at 300 mg daily, was beneficial for death and for combined death, non-fatal myocardial infarction, and stroke. All the benefit, however, was attributable to the decrease in risk for overall (-20%), cardiovascular (-30%), and sudden death (-45%).** At variance from the orientation of a scientific scenario largely dominated by the "cholesterol-heart hypothesis", **GISSI-Prevenzione results indicate n-3 PUFA (virtually devoid of any cholesterol-lowering effect) as a relevant pharmacological treatment for secondary prevention after myocardial infarction.**" (Marchioli R, Levantesi G, Macchia A, Maggioni AP, Marfisi RM, Silletta MG, Tavazzi L, Tognoni G, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. *Antiarrhythmic mechanisms of n-3 PUFA and the results of the*

per tutte le cause e gli eventi cardiovascolari nei pazienti con precedente infarto miocardico (IM). I pur bassi dosaggi utilizzati nello studio GISSI-P, nettamente inferiori ai 3-4 g di altri studi, sono di fatto impossibili da ottenere con la sola dieta: 1 g/die di omega-3 equivale, infatti, a circa 100 g al giorno di pesce grasso. Nella pratica clinica, quindi, si rende comunque indispensabile un apporto farmacologico supplementare di tali nutrienti, ad integrazione delle altre comuni terapie. In effetti, a partire dal 2001 una preparazione contenente acidi grassi polinsaturi omega-3 è stata ammessa alla rimborsabilità da parte del Sistema Sanitario Nazionale per la prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto miocardico<sup>9</sup> in associazione ad altre misure terapeutiche, quando appropriate<sup>10</sup>.

**Attività ipolipemizzante. Ipertrigliceridemie.** Gli acidi grassi insaturi omega-3 agiscono come ipolipemizzanti, e risultano particolarmente efficaci nelle dislipidemie miste di tipo IIb e V con aumento contemporaneo del colesterolo e dei trigliceridi<sup>11</sup>. La somministrazione di acidi grassi della serie n-3 porta soprattutto ad una riduzione significativa della trigliceridemia, influenzando dunque i livelli di uno dei principali fattori di rischio lipidico per malattie vascolari. La dose usuale per il trattamento della ipertrigliceridemia è di circa 2-4 g/die<sup>12</sup>.

---

*GISSI-Prevenzione trial. J Membr Biol. 2005 Jul;206(2):117-28).*

<sup>9</sup> In Italia gli esteri etilici degli acidi omega-3, alla dose di 1 g per via orale (Seacor®, Esapent®, Eskim®), ATC C10AX06, sono in classe A con nota AIFA 13. Le condizioni di rimborsabilità a carico del SSN prevedono il trattamento delle dislipidemie familiari e la prevenzione secondaria in soggetti con pregresso infarto del miocardio.

<sup>10</sup> "Le linee guida europee 2001 sulla prevenzione della morte cardiaca improvvisa indicano, nel post-infarto, con raccomandazione di classe I: ACE-inibitori (livello evidenza B), beta-bloccanti (livello evidenza A), farmaci antidiuretici (livello evidenza A); con raccomandazione di classe IIa: Omega-3 (livello evidenza B)." (*Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001;22:1374-450.*)

<sup>11</sup> "Prescription omega-3 fatty acid concentrates (P-OM3) are indicated for use in people with very high triglycerides (> 500 mg/dl). Current guidelines recommend that triglycerides should be less < 150 mg/dl. This review provides an overview of the use of omega-3 concentrates (both P-OM3 and over-the-counter fish oil) to lower triglycerides in people who have moderate hypertriglyceridemia (triglycerides in the range of 150 - 500 mg/dl). The objectives were to examine clinical evidence, describe the magnitude of effects and predict future clinical use of P-OM3. METHODS: Published, peer-reviewed studies of omega-3 concentrates were included if they were placebo-controlled, double-blind, of sufficient size to demonstrate triglyceride lowering, and studied a population described as having a mean baseline triglyceride value of 150 - 500 mg/dl. Studies using the 4-g dose of P-OM3 were used to develop a model of percent triglyceride lowering as a function of baseline levels. RESULTS/CONCLUSIONS: **P-OM3 are effective in reducing triglycerides by approximately 30% in this population and are likely to be combined with other drugs (e.g., statins) to treat combined dyslipidemia.**" (*Skulas-Ray AC, West SG, Davidson MH, Kris-Etherton PM. Omega-3 fatty acid concentrates in the treatment of moderate hypertriglyceridemia. Expert Opin Pharmacother. 2008 May;9(7):1237-48.*)

<sup>12</sup> "... **The total EPA and DHA dose recommended for triglyceride lowering is approximately 2-4 g/day.** Fish oil products containing EPA and DHA are available without a prescription, but the American Heart Association advises that therapy with EPA and DHA to lower very high triglyceride levels should be used only under a physician's care. **In patients with triglyceride levels above 500 mg/dl, approximately 4 g/day of EPA and DHA reduces triglyceride levels 45% and very low-density lipoprotein cholesterol levels by more than 50%.** Low-density lipoprotein cholesterol levels may increase depending on the baseline triglyceride level, but **the net effect of EPA and DHA therapy is a reduction in non-high-density lipoprotein cholesterol level.** Alternatively, patients may receive one of the fibrates (gemfibrozil or fenofibrate) or niacin for triglyceride lowering if their triglyceride levels are higher than 500 mg/dl. In controlled trials, prescription omega-3 fatty acids were well tolerated, with a low rate of both adverse events and treatment-associated discontinuations. The availability of prescription

Studi sperimentali e clinici hanno documentato che gli acidi grassi omega-3 sopprimono la produzione epatica di lipoproteine ricche in trigliceridi e ne accelerano, in parte, la rimozione. L'azione sulla produzione dei trigliceridi avviene in massima parte a livello dell'epatocita ed è legata ad una ridotta produzione di apolipoproteina B, la parte proteica delle VLDL. Ne consegue una ridotta immissione in circolo di trigliceridi. Per quanto riguarda l'aumentata rimozione dei trigliceridi (quindi delle VLDL) è da correlarsi ad un incremento dell'attività della lipasi lipoproteica, enzima localizzato a livello dell'endotelio vascolare che risulta essere il principale determinante della rimozione dei trigliceridi dal circolo in periferia. Non a caso soggetti con deficit parziale di attività della lipasi lipoproteica sono ipertrigliceridemi. Poiché l'ipertrigliceridemia che si osserva normalmente a digiuno si esplica attraverso alterazione o della secrezione o del catabolismo dei trigliceridi, gli acidi grassi omega-3 sono in grado di ridurre i livelli elevati di trigliceridi nella grande maggioranza dei casi di ipertrigliceridemia endogena. Una popolazione specifica che può beneficiare in modo particolare degli effetti degli n-3 è quella rappresentata dai pazienti affetti da iperlipidemia familiare combinata, condizione di alto rischio cardiovascolare che è presente nella popolazione generale in circa un soggetto su 200. Questi pazienti hanno un fenotipo spesso caratterizzato da ipertrigliceridemia ed un profilo lipoproteico altamente aterogenico conseguente ad un marcato aumento della produzione di apo-B epatica: sono quindi il bersaglio ideale per una terapia con acidi grassi della serie omega-3<sup>13</sup>. In base a quanto stabilito dalla Nota AIFA n.13, i PUFA n-3 sono ammessi alla rimborsabilità da parte del Sistema Sanitario Nazionale in caso di ipertrigliceridemie elevate o molto elevate non corrette dalla sola dieta e/o da altre misure non farmacologiche. Nelle forme di ipertrigliceridemia molto elevata è possibile l'associazione fibrati-PUFA<sup>14</sup>.

---

omega-3 fatty acids, which ensures consistent quality and purity, should prove to be valuable for the medical management of hypertriglyceridemia." (McKenney JM, Sica D. *Role of prescription omega-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia. Pharmacotherapy. 2007 May;27(5):715-28.*

<sup>13</sup> "According to the National Cholesterol Education Program (NCEP), the normal TG level is < 150 mg/dL. Patients with very high TG (VHTG) levels (> or = 500 mg/dL) should be promptly managed and treated to reach lipid treatment goals, as determined by the NCEP. Lowering TG levels is the primary management goal in these patients, while lowering low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol levels are secondary goals. Therapeutic lifestyle changes are often recommended initially for patients with elevated TGs; however, concomitant drug therapy is often required. Data **show that intake of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) can significantly decrease serum TGs, along with plasma concentrations of certain lipoproteins. Omega-3-acid ethyl esters are available by prescription or as dietary supplements. Clinical trials in adult patients with VHTGs show that four 1 g capsules of prescription omega-3 fatty acids, which contain 465 mg of EPA and 375 mg of DHA per capsule, can effectively decrease TG levels by up to 45%, and is generally well tolerated.**" (Sadovsky R, Kris-Etherton P. *Prescription omega-3-acid ethyl esters for the treatment of very high triglycerides. Postgrad Med. 2009 Jul;121(4):145-53.*

<sup>14</sup> "A prescription form of omega-3 fatty acids has been approved by the United States Food and Drug Administration as an adjunct to diet for the treatment of very high triglyceride levels. The active ingredients of omega-3 fatty acids are eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), which are responsible for the triglyceride lowering. The prescription product contains a total of 0.84 g of these two active ingredients in every 1-g capsule of omega-3 fatty acids. **The total EPA and DHA dose recommended for triglyceride lowering is approximately 2-4 g/day.** Fish oil products containing EPA and DHA are available without a prescription, but the American Heart Association advises that therapy with EPA and DHA to lower very high triglyceride levels should be used only under a physician's care. **In patients with triglyceride levels above**



L'effetto degli n-3 sulla colesterolemia è invece molto più modesto e si manifesta con un incremento della "ratio" HDL/LDL e una riduzione dei livelli di colesterolo totale. Secondo alcuni AA, gli acidi grassi ω-3 agirebbero riducendo la sintesi epatica delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL)<sup>15</sup> e, secondo altri, accelerandone anche il metabolismo<sup>16</sup>; questa ipotesi sembra confermata dall'osservazione che, mentre l'effetto sulle VLDL compare abbastanza rapidamente, gli effetti sulle lipoproteine a bassa densità (LDL) – che potrebbero essere una conseguenza del primo – diventano evidenti solo dopo qualche settimana di trattamento. Studi biochimici hanno inoltre dimostrato come gli ω-3 prevenano significativamente l'ossidazione delle LDL<sup>17</sup>, effetto che si traduce in un rallentamento del processo aterosclerotico. Una accertata azione antidislipidemica, antiipertensiva e antiaggregante degli n-3 si riflette negativamente sulla comparsa di placche aterosclerotiche, responsabili dell'indurimento ed ispessimento dei vasi sanguigni, con relativo aumento del rischio di trombosi e/o emorragia. Numerosi studi hanno evidenziato una minore tendenza all'aterogenesi in individui la cui dieta è ricca di acidi grassi PUFA n-3, nei quali il numero di placche aterosclerotiche non solo tende a diminuire, ma il loro infiltrato è povero di macrofagi attivati e di molecole di segnalazione pro-infiammatorie (citochine, chemochine, eicosanoidi, ROS), risultando così più stabili e meno propense ad indurre

---

**500 mg/dl, approximately 4 g/day of EPA and DHA reduces triglyceride levels 45% and very low-density lipoprotein cholesterol levels by more than 50%. Low-density lipoprotein cholesterol levels may increase depending on the baseline triglyceride level, but the net effect of EPA and DHA therapy is a reduction in non-high-density lipoprotein cholesterol level. Alternatively, patients may receive one of the fibrates (gemfibrozil or fenofibrate) or niacin for triglyceride lowering if their triglyceride levels are higher than 500 mg/dl.** In controlled trials, prescription omega-3 fatty acids were well tolerated, with a low rate of both adverse events and treatment-associated discontinuations. The availability of prescription omega-3 fatty acids, which ensures consistent quality and purity, should prove to be valuable for the medical management of hypertriglyceridemia." (McKenney JM, Sica D. *Role of prescription omega-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia. Pharmacotherapy. 2007 May;27(5):715-28*).

<sup>15</sup> Harris WS, Park Y, Isley WL. *Cardiovascular disease and long-chain omega-3 fatty acids. Curr Opin Lipidol. 2003;14(1):9-14.*

<sup>16</sup> **"The highly polyunsaturated fatty acids in fish oils lower the plasma triglyceride concentration.** We have studied the effect of a diet rich in fish oil on the rate of production of the triglyceride-transporting very low density lipoprotein (VLDL). Seven subjects, five normal and two with hypertriglyceridemia received up to 30% of daily energy needs from a fish oil preparation that was rich in eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, ω-3 fatty acids with five and six double bonds, respectively... **the fish oil lowered VLDL lipids and B apoprotein concentrations profoundly...** The marked suppression in VLDL apoprotein B and VLDL triglyceride formation was found not to be due to diminished plasma total free fatty acid or plasma eicosapentaenoic flux, calculated during constant infusions of [14C]eicosapentaenoic and [3H]oleic acid..." (Nestel PJ, Connor WE, Reardon MR, Connor S, Wong S, Boston R. *Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man. J Clin Invest 1984; 74: 82-89*).

<sup>17</sup> "The present study revealed that low density lipoprotein (LDL) obtained from rabbits fed highly purified eicosapentaenoic acid-ethyl ester (EPA-E) (EPA-LDL) was significantly less susceptible to oxidative modification catalyzed by Cu<sup>2+</sup> as compared to LDL from rabbits fed a normal diet (control LDL). In a comparison of fatty acid composition of LDL, the contents of EPA and docosapentaenoic acid were significantly increased in EPA-LDL as compared to control LDL. The content of arachidonic acid (AA) was the same in both LDL groups. The contents of total cholesterol, free cholesterol, triglyceride and phospholipid in LDL were unchanged by EPA-E ingestion. **These data raise the possibility that EPA may protect LDL from oxidative modification, leading to a reduction of oxidized LDL in atherosclerotic lesions, and that this may be how exert its antiatherosclerotic action.**" (Saito H, Chang K-J, Tamura Y, Yoshida S. *Ingestion of eicosapentaenoic acid-ethyl ester renders rabbit LDL less susceptible to Cu<sup>2+</sup>-catalyzed oxidative modification. Biochem Biophys Res Comm 1991; 175: 61-67*).

eventi cardiovascolari fatali (stroke, morte improvvisa, trombosi)<sup>18</sup>. Gli omega-3 possono essere vantaggiosamente associati con i farmaci ipolipemizzanti<sup>19,20</sup> per potenziarne l'attività sul colesterolo e/o sui trigliceridi. Sono diverse le sperimentazioni cliniche che dimostrano un vero e proprio sinergismo d'azione fra omega-3 (a dosaggi compresi tra 1 e 4 g/die) e simvastatina<sup>21,22</sup> (rispettivamente

<sup>18</sup> Hino A, Adachi H, Toyomasu K, Yoshida N, Enomoto M, Hiratsuka A, Hirai Y, Satoh A, Imaizumi T. Very long chain N-3 fatty acids intake and carotid atherosclerosis: an epidemiological study evaluated by ultrasonography. *Atherosclerosis* 2004;176(1):145-9.

<sup>19</sup> **"A modified Mediterranean-type diet rich in omega-3 fatty acids efficiently potentiated the cholesterol-lowering effect of simvastatin, counteracted the fasting insulin-elevating effect of simvastatin, and, unlike simvastatin, did not decrease serum levels of beta-carotene and ubiquinol-10."** (Jula A, Marniemi J, Huupponen R, Virtanen A, Rastas M, Ronnema T. *Effects of diet and simvastatin on serum lipids, insulin, and antioxidants in hypercholesterolemic men: a randomized controlled trial.* *JAMA* 2002;287(5):598-605).

<sup>20</sup> "... the combined treatment with statins and omega-3 fatty acids is an efficient treatment alternative. **Both statins and omega-3 fatty acids have documented their effects against coronary heart disease (CHD) both in primary and secondary prevention trials. The mechanisms involved are only partly explained, however, the synergistic effects of statins and omega-3 fatty acids significantly reduce the risk for CHD in patients with dyslipidemia.**" (Nordoy A. *Statins and omega-3 fatty acids in the treatment of dyslipidemia and coronary heart disease.* *Minerva Med.* 2002;93(5):357-63).

<sup>21</sup> **"To evaluate the effects of simvastatin combined with omega-3 fatty acids on high sensitive C-reactive protein (HsCRP), lipidemia, and fibrinolysis in coronary heart disease (CHD) and CHD risk equivalent patients with mixed dyslipidemia. A randomized, double-blind placebo controlled and parallel group trial was conducted.** Patients with CHD and CHD risk equivalents with mixed dyslipidemia were treated with 10 or 20 mg simvastatin for 6-12 weeks. Following with the treatment of patients whose low-density lipoprotein cholesterol (LDL-ch) reaching goal level (< 100 mg/dL) or close to the goal (< 130 mg/dL), while triglyceride (TG) > or = 200 mg/dL and < 500 mg/dL, was combined with omega-3 fatty acids (3 g/d) or a placebo for 2 months. The effects of the treatment on HsCRP, total cholesterol (TC), LDL-ch, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-ch), TG, lipoprotein (a) [LP (a)], apolipoprotein A1 (apoA1), apolipoprotein B (apoB), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), and tissue plasminogen activator (tPA) were investigated. Forty patients finished the study with each group consisting of twenty patients. Results: (1) There were significant reductions of HsCRP, TG, TC, and TC/HDL-ch, which decreased by 2.16 +/- 2.77 mg/L (38.5%), 94.0 +/- 65.4 mg/dL (31.1%), 13.3 +/- 22.3 mg/dL (6.3%), 0.78 +/- 1.60 respectively in the omega-3 fatty acids group (P < 0.01, < 0.001, < 0.05, < 0.05) compared to the baseline. HsCRP and triglyceride reduction were more significant in omega-3 fatty acids group compared to the placebo group (P = 0.021 and 0.011 respectively). (2) In the omega-3 fatty acids group, the values and percentage of TG reduction had a significantly positive relation with HsCRP reduction (r = 0.51 and 0.45, P = 0.021 and 0.047 respectively). Conclusion: **In CHD and CHD risk equivalent patients with mixed dyslipidemia, dyslipidemia's therapeutic effect using simvastatin and omega-3 fatty acids may result from not only the combination of lipid adjustment, but also enhancement of their own nonlipid influences.**" (Hong H, Xu ZM, Pang BS, Cui L, Wei Y, Guo WJ, Mao YL, Yang XC. *Effects of simvastatin combined with omega-3 fatty acids on high sensitive C-reactive protein, lipidemia, and fibrinolysis in patients with mixed dyslipidemia.* *Chin Med Sci J.* 2004;19(2):145-9).

<sup>22</sup> "Patients with combined hyperlipemia have lipid abnormalities associated with an increased tendency to develop atherosclerosis and thrombosis. This tendency may be accelerated during postprandial hyperlipemia. In the present double-blind parallel study, 41 patients with combined hyperlipemia and serum triacylglycerols between 2.0 and 15.0 mmol/L and serum total cholesterol >5.3 mmol/L at the end of a 3-month dietary run-in period were treated with simvastatin at 20 mg/d for at least 10 weeks; patients were then randomized into 2 groups receiving simvastatin+omega-3 fatty acids at 3.36 g/d or placebo (corn oil) for an additional 5 weeks. Hemostatic variables that have been associated with increased thrombotic tendency were evaluated with subjects in the fasting state and during postprandial hyperlipemia before and after combined treatment. **Supplementation of omega-3 fatty acid reduced tissue factor pathway inhibitor antigen (P<0.05) in the fasting state, reduced the degree of postprandial hyperlipemia (P<0.005), and reduced activated factor VII concentration appearing during postprandial hyperlipemia.** In conclusion, **omega-3 fatty acids given in addition to simvastatin to patients with combined hyperlipemia reduced the free tissue factor pathway inhibitor fraction in the fasting state and inhibited the activation of factor VII occurring during postprandial lipemia, thus representing a potential beneficial effect on the hemostatic risk profile in this patient group.**" (Nordoy A, Bonna KH, Sandset PM, Hansen JB, Nilsen H. "Effect of omega-3 fatty acids and simvastatin on hemostatic risk factors and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia." *Arterioscler*



10 mg/die e 20 mg/die), pravastatina (40 mg/die) e atorvastatina<sup>23,24</sup>. I valori di colesterolo totale, colesterolo-LDL, Apo B e trigliceridi sono risultati – al termine del trattamento – significativamente più bassi nei soggetti trattati con l'associazione rispetto a quelli trattati con il solo farmaco.

**Attività antiaggregante ed antiaterosclerotica.** L'aumentata biosintesi di eicosanoidi "buoni" è probabilmente responsabile anche dell'attività antiaggregante piastrinica degli omega-3<sup>25</sup>.

---

*Thromb Vasc Biol. 2000;20(1):259-65).*

<sup>23</sup> "Activation of factor (F)VII by tissue factor may represent a critical event during plaque rupture in acute coronary syndromes. Patients with combined hyperlipemia are at high risk for developing coronary heart disease and their tendency to thrombosis may be accelerated during postprandial hyperlipemia. **In the present double-blind, placebo-controlled parallel study, 42 patients with combined hyperlipemia and serum triglycerides between 2.0 and 15.0 mmol L(-1) and serum cholesterol >5.3 mmol L-1 at the end of a 3-month dietary run-in period were treated with atorvastatin at 10 mg day-1 for at least 10 weeks.** During the last 5 weeks the patients were randomized into two groups receiving 1.68 g day(-1) omega-3 fatty acids (omega-3 FA) or placebo (corn oil). The fasting levels of FVII antigen (FVII-Ag) and FVII coagulant activity (FVII:C) were high compared with healthy males. The fasting levels of activated FVII (FVIIa) and FVII-Ag correlated both to serum triglycerides and apolipoprotein A1 (apoA1). FVIIa and FVII:C increased during postprandial hyperlipemia. This increase of FVIIa correlated to the fasting triglyceride and apoA1 levels, but not to the degree of postprandial hypertriglyceridemia. The concentrations of fasting FVIIa in these patients were reduced in parallel with a reduction of fasting triglycerides by treatment with atorvastatin + placebo. This treatment also reduced the postprandial level of FVIIa. omega-3 FA in addition to atorvastatin further reduced FVIIa concentrations, fasting and postprandially, and also significantly reduced FVII:C and FVII-Ag during postprandial hyperlipemia. Prothrombin fragment 1 + 2 (F1 + 2) increased during postprandial hyperlipemia. **This increase was significantly reduced after treatment with atorvastatin plus omega-3 FA.** The increase of F1 + 2 measured as incremental area under the curve (iAUC) during postprandial hyperlipemia correlated to the fasting levels of FVIIa, FVII:C and FVII-Ag and also to the levels of these factors during postprandial lipemia. **In conclusion, patients with combined hyperlipemia are at risk for activation of the coagulation system, particularly during postprandial lipemia. This activation may be significantly reduced by statins and omega-3 FA.**" (Nordoy A, Svensson B, Hansen JB." *Atorvastatin and omega-3 fatty acids protect against activation of the coagulation system in patients with combined hyperlipemia.*" *J Thromb Haemost. 2003;1(4):690-7).*

<sup>24</sup> "...**We investigated the effects of atorvastatin and fish oil on plasma lipid and lipoprotein levels, including remnant-like particle-cholesterol and apolipoprotein C-III, in dyslipidaemic men with visceral obesity.** We carried out a 6-week randomized, placebo-controlled, 2 x 2 factorial intervention study of atorvastatin (40 mg day(-1)) and fish oil (4 g day(-1)) on plasma lipids and lipoproteins in 52 obese men (age 53 +/- 1 years, BMI 33.7 +/- 0.55 kg m(-2)) with dyslipidaemia and insulin resistance. Treatment effects were analysed by general linear modelling. RESULTS: Atorvastatin had significant main effects in decreasing triglycerides (-0.38 +/- 0.02 mmol L(-1), P = 0.002), total cholesterol (-1.89 +/- 0.17 mmol L(-1), P = 0.001), LDL-cholesterol (-1.78 +/- 0.14 mmol L(-1), P = 0.001), remnant-like particle-cholesterol (-0.08 +/- 0.04 mmol L(-1), P = 0.035), apolipoprotein B (-49 +/- 4 mg dL(-1), P = 0.001), apolipoprotein C-III (-12.6 +/- 6.1 mg L(-1), P = 0.044) and in increasing HDL-cholesterol (+0.10 +/- 0.04 mmol L(-1), P = 0.007). Fish oil had significant main effects in decreasing triglycerides (-0.38 +/- 0.11 mmol L(-1), P = 0.002) and in increasing HDL-cholesterol (+0.07 +/- 0.04 mmol L(-1), P = 0.041). There were no significant changes in weight or insulin resistance during the study. Conclusions: **Atorvastatin and fish oil have independent and additive effects in correcting dyslipidaemia in visceraally obese men.** Improvement in abnormalities in remnant lipoproteins may occur only with use of atorvastatin. **Combination treatment with statin and fish oil may, however, offer an optimal therapeutic approach for globally correcting dyslipidaemia in obesity.**" (Chan DC, Watts GF, Mori TA, Barrett PH, Beilin LJ, Redgrave TG. "Factorial study of the effects of atorvastatin and fish oil on dyslipidaemia in visceral obesity." *Eur J Clin Invest. 2002;32(6):429-36).*

<sup>25</sup> "Twenty healthy male volunteers were randomly assigned to receive either four 1-g capsules of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) ethyl esters or four 1-g capsules of olive oil (as placebo) for a period of 4 months, followed by a 3—month wash-out period... **Significant decreases in platelet sensitivity to collagen, serum TxB2 levels, and urinary TxB2 metabolites were also observed following n-3 PUFA treatment. During the first and second month of wash-out, slight differences were observed in changes of various fatty acids among different phospholipid fractions, but after 3 months of wash-out, alterations were no returned to baseline. Thus, both platelet lipids and function are influenced by n-3 PUFA ethyl ester supplementation, and significant alterations are still detectable after 2 months of wash out.**" (Prisco D, Filippini M, Francalanci I, Paniccia R, Gensini GF, Neri Serneri GG. *Effect of n-3 fatty acid ethyl ester supplementation on fatty acid composition of*

Ciò implica infatti una riduzione dei fattori protrombotici quali il TXA<sub>2</sub>, il fattore di attivazione piastrinica (PAF) e il fibrinogeno, diminuendo così l'adesione, l'aggregazione piastrinica e potenziando la fibrinolisi<sup>26</sup>. La somministrazione di ω-3 riduce inoltre la sensibilità delle piastrine all'aggregazione indotta da collagene, che – vale la pena di ricordare – rappresenta uno degli stimoli all'aggregazione piastrinica ed alla formazione di una occlusione trombotica in presenza di una placca aterosclerotica disepitelizzata. In tali condizioni le piastrine circolanti entrano in contatto con le strutture sottoendoteliali, dove è presente anche il collagene, aderiscono alla parete arteriosa e cominciano ad aggregarsi, dando luogo alla formazione di un trombo.

**Attività antiaritmica ed effetto cardioprotettivo.** EPA e DHA, come altri acidi n-3 polinsaturi, manifestano, anche a basse dosi, un'azione antiaritmica<sup>27</sup>, probabilmente tramite un diretto effetto stabilizzante sui cardiomiociti. Già nel 1994, era stato osservato come il trattamento di pazienti infartuati con acido α-linolenico (il trattamento era denominato "dieta mediterranea") per 27 mesi, riduceva del 60% la mortalità totale, e dell'81% la mortalità per malattie cardiovascolari. Inoltre, l'incidenza di morti cardiache improvvise - quasi sempre dovute ad una tachiaritmia ventricolare maligna - era ridotta del 100%<sup>28,29</sup>. La conferma clinica dell'attività degli ω-3 è venuta da una sperimentazione in soggetti con elevata incidenza di extrasistoli ventricolari, sottoposti a registrazione ECGrafica<sup>30</sup>. Il trattamento con olio di pesce per 16 settimane ha determinato nell'84% dei pazienti una riduzione del numero di extrasistoli superiore al 70%; riduzioni meno marcate, ma statisticamente significative, sono state osservate anche nel rimanente 16% dei pazienti. Nessun effetto è stato osservato nei pazienti trattati con placebo. Successive ricerche farmacologiche hanno dimostrato come gli ω-3 abbiano un effetto diretto a livello cardiaco sull'aritmogenesi, mediato

---

*the single platelet phospholipids and on platelet functions. Metabolism 1995; 44: 562-569).*

<sup>26</sup> Schmidt EB, Arnesen H, de Caterina R, Rasmussen LH, Kristensen SD. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease. Part I. Background, epidemiology, animal data, effects on risk factors and safety. *Thromb Res.* 2005;115(3):163-70.

<sup>27</sup> Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008 Oct 4;372(9645):1223-30.

<sup>28</sup> De Lorgeril M, Salen P, Defaye P, Mabo P Paillard F. Dietary prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2002;23:277-85.

<sup>29</sup> De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J. Mediterranean α-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 143:1454-1459.

<sup>30</sup> "The design of the study was prospective, double-blind and placebo-controlled... **The results from this study indicate that dietary supplementation with a moderate dose of fish oil has antiarrhythmic effects, leading to a reduction in ventricular premature complex (VPC) in nearly half of the treated patients with frequent arrhythmias.** Sunflower seed oil, which was chosen as placebo treatment, was much less effective, and the changes in VPCs observed over the 16-week period in this group probably reflect spontaneous variability of ventricular arrhythmias and regression to the mean" (Sellmayer A, Witgall H, Lorenz RL, Weber PC. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Amer J Cardiol* 1995; 76: 974-977).

da una interazione specifica con i canali di membrana per il sodio<sup>31</sup>. Gli acidi grassi n-3 possono modificare i canali Na<sup>+</sup> legandosi direttamente alle proteine del canale stesso prevenendo così la fibrillazione ventricolare indotta da ischemia e, conseguentemente, la morte improvvisa. Vi possono tuttavia essere anche altre modalità d'azione. Gli acidi grassi n-3 possono inibire la sintesi ed il rilascio delle citochine pro-infiammatorie quali il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) e l'interleuchina-1 e 2 (IL-1; IL-2) che sono rilasciate durante la fase precoce della malattia ischemica cardiaca. Queste citochine riducono la contrattilità miocardica, inducono un danno miocardico e incrementano la produzione di radicali liberi che, a loro volta, possono alterare la funzionalità del miocardio. Oltre a ciò gli acidi grassi n-3 possono aumentare il tono parasimpatico, producendo un aumento della variabilità della frequenza cardiaca e, di conseguenza, con conseguente protezione del miocardio nei confronti delle aritmie ventricolari. Un aumento del tono parasimpatico e dell'acetilcolina, il principale neurotrasmettitore vagale, riducono in modo significativo il rilascio di TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-18. L'esercizio aumenta il tono parasimpatico e la produzione di citochina antinfiammatoria IL-10, il che può spiegare l'effetto benefico dell'esercizio nella prevenzione delle malattie cardiovascolari e del diabete mellito. Il TNF- $\alpha$  ha un'azione neurotossica, mentre gli acidi grassi n-3 sono potenti neuroprotettori e il cervello è ricco di questi acidi grassi. In base a ciò è stato anche ipotizzato che il meccanismo dell'azione cardioprotettiva e neuroprotettiva degli acidi grassi n-3 sia dovuto alla soppressione del TNF- $\alpha$  e della sintesi e rilascio delle interleuchine, dalla modulazione della risposta antinfiammatoria ipotalamo-ipofisi-surrenalica e dall'aumento del rilascio del neurotrasmettitore vagale acetilcolina. Appare quindi esistere una stretta interazione tra sistema nervoso centrale, organi endocrini, citochine, esercizio fisico e acidi grassi n-3<sup>32</sup>.

---

<sup>31</sup> "One dietary study was a prospective, randomized, single-blind, secondary prevention trial that compared the effect of a "Mediterranean  $\alpha$ -linolenic acid-rich diet to the usual post-infarct prudent diet. **The subjects on the more fat-restricted experimental diet receiving the  $\alpha$ -linolenic (C:18n3) showed a remarkable reduction in mortality, including prevention of sudden death...** In conclusion, it is evident that an important regulation of cardiac function exists that is affected by these PUFAs, is subject to simple dietary choices, and has largely escaped the attention of investigators and cardiologists. These PUFAs have always been an essential component of human diets and may potentially provide a simple and safe protection from ischemia-induced and possibly other serious cardiac arrhythmias. **With some 250.000 individuals in the United States alone dying annually within an hour of their heart attacks, these PUFAs may provide significant public health benefit.**" (Kang JX, Leaf A. *Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. Recent studies. Circulation* 1996; 94: 1774-1780).

<sup>32</sup> "Low rates of coronary heart disease was found in Greenland Eskimos and Japanese who are exposed to a diet rich in fish oil. **Suggested mechanisms for this cardio-protective effect focused on the effects of n-3 fatty acids on eicosanoid metabolism, inflammation, beta oxidation, endothelial dysfunction, cytokine growth factors, and gene expression of adhesion molecules;** But, none of these mechanisms could adequately explain the beneficial actions of n-3 fatty acids. One attractive suggestion is **a direct cardiac effect of n-3 fatty acids on arrhythmogenesis.** N-3 fatty acids can modify Na<sup>+</sup> channels by directly binding to the channel proteins and thus, prevent ischemia-induced ventricular fibrillation and sudden cardiac death. Though this is an attractive explanation, there could be other actions as well. **N-3 fatty acids can inhibit the synthesis and release of pro-inflammatory cytokines** such as tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) and interleukin-1 (IL-1) and IL-2 that are released during the early course of ischemic heart disease. These cytokines decrease myocardial contractility and induce myocardial damage, enhance the production of free radicals, which can also suppress myocardial function. Further, **n-3 fatty acids can increase parasympathetic tone** leading to an increase in heart rate variability and thus, protect the myocardium against ventricular arrhythmias. Increased parasympathetic tone and acetylcholine, the principle vagal neurotransmitter, significantly attenuate the release of TNF, IL-1beta, IL-6 and IL-18. Exercise enhances parasympathetic tone, and the production of

Attualmente, non esiste ancora un consenso su come migliorare la prevenzione e il trattamento della fibrillazione atriale (AF). Il Dipartimento di Farmacologia ed Epidemiologia del Consorzio Mario Negri Sud ha recentemente condotto uno studio epidemiologico che dimostra che la somministrazione di acidi grassi omega-3 ha un effetto favorevole sull'incidenza a un 1 anno di fibrillazione atriale nei pazienti in cui si è già verificato un infarto del miocardio. Nello specifico, la terapia farmacologica con n-3 PUFA ha ridotto significativamente il rischio ad un 1 anno di AF in una coorte di pazienti ospedalizzati per infarto miocardico e senza fibrillazione atriale alla dimissione<sup>33</sup>. I meccanismi biochimici e cellulari dell'azione antiaritmica rimangono tuttavia ancora controversi, come sottolineato da una metanalisi che ha rivisitato e confrontato i dati ottenuti in modelli animali, organi e cellule isolate<sup>34,35</sup>.

**Attività antiipertensiva.** La protezione del sistema cardiovascolare da parte degli n-3 si esplica anche a livello dei grandi vasi dove questi acidi grassi migliorano la regolazione del tono vasale grazie alla riduzione della pressione arteriosa, sia diastolica sia sistolica, dovuta ad un'inibizione del rilascio di eicosanoidi ad azione vasocostrittrice, ad una aumentata sintesi di ossido nitrico (NO) con spiccate azioni vasodilatanti, e ad una ridotta viscosità ematica da associare ad una maggiore deformabilità delle membrane eritrocitarie, garantendo in questo modo una perfetta ossigenazione dei tessuti periferici. Alcuni AA. hanno osservato come la somministrazione di olio di pesce per 4 settimane in pazienti con ipertensione essenziale, determinasse una riduzione

---

anti-inflammatory cytokine IL-10 which may explain the beneficial action of exercise in the prevention of cardiovascular diseases and diabetes mellitus. TNFalpha has neurotoxic actions, where as n-3 fatty acids are potent neuroprotectors and brain is rich in these fatty acids. **Based on this, it is suggested that the principle mechanism of cardioprotective and neuroprotective action(s) of n-3 fatty acids can be due to the suppression of TNFalpha and IL synthesis and release, modulation of hypothalamic-pituitary-adrenal anti-inflammatory responses, and an increase in acetylcholine release, the vagal neurotransmitter.** Thus, there appears to be a close interaction between the central nervous system, endocrine organs, cytokines, exercise, and dietary n-3 fatty acids. This may explain why these fatty acids could be of benefit in the management of conditions such as septicemia and septic shock, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, inflammatory bowel diseases, diabetes mellitus, essential hypertension and atherosclerosis." (*Das UN. Beneficial effect(s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how? Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2000 Dec;63(6):351-62.*)

<sup>33</sup> "Current strategies for avoiding atrial fibrillation (AF) are of limited value. **We aim to assess the relationship between omega-3 fatty acids (n-3 PUFA) and AF occurrence in post-myocardial infarction (MI) patients. A population study, linking hospital discharge records, prescription databases, and vital statistics, was conducted and included all consecutive patients with MI (ICD-9: 410) in six Italian local health authorities over a 3-year period.** A propensity score (PS)-based, 5-to-1, greedy 1:1 matching algorithm was used to check consistency of results. Sensitivity analysis was performed to assess the robustness of findings. Results: **n-3 PUFA reduced the relative risk of the hospitalization for AF** [hazard ratio (HR) 0.19, 95% CI 0.07-0.51] and was associated with a further and complementary reduction in all-cause mortality (HR 0.15, 95% CI 0.05-0.46). PS-based matched analysis and sensitivity analysis confirmed the main results. Conclusion: **n-3 PUFA reduced both all-cause mortality and incidence of 1-year AF in patients hospitalized with MI.**" (*Macchia A, Monte S, Pellegrini F, Romero M, Ferrante D, Doval H, D'Ettorre A, Maggioni AP, Tognoni G. Omega-3 fatty acid supplementation reduces one-year risk of atrial fibrillation in patients hospitalized with myocardial infarction. Eur J Clin Pharmacol. 2008 Jun;64(6):627-34.*)

<sup>34</sup> *Jordan H, Matthan N, Chung M, Balk E, Chew P, Kupelnick B, DeVine D, Lawrence A, Lichtenstein A, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on arrhythmogenic mechanisms in animal and isolated organ/cell culture studies. Evid Rep Technol Assess (Summ). 2004 Mar;(92):1-8.*

<sup>35</sup> *Matthan NR, Jordan H, Chung M, Lichtenstein AH, Lathrop DA, Lau J. A systematic review and meta-analysis of the impact of omega-3 fatty acids on selected arrhythmia outcomes in animal models. Metabolism. 2005 Dec;54(12):1557-65.*

modesta ma significativa sia della pressione sistolica sia, soprattutto, della pressione diastolica. L'effetto ipotensivo non era osservato con olii vegetali ricchi di  $\omega$ -6 (olio di cocco, cartamo, oliva, ecc). Tale effetto - che può risultare utile in soggetti ipertesi - è secondo gli AA. da riferire alla sintesi di prostaglandine ad azione vasodilatatoria a partire dagli acidi grassi della serie  $\omega$ -3<sup>36</sup>.

**Attività immunologica.** La varietà di effetti benefici che gli n-3 apportano anche a livello di organi che non rappresentano propriamente il loro bersaglio elettivo è da imputare alla loro capacità di modulare la funzionalità del sistema immunitario che fa da sfondo alla regolare attività di tutti gli altri sistemi. Gli acidi grassi poliinsaturi n-3 inibiscono sia la proliferazione sia l'attivazione dei linfociti oltre che l'attività delle cellule NK, mentre gli acidi grassi saturi e i poliinsaturi n-6 non hanno questi effetti. In aggiunta, tali acidi grassi hanno dimostrato la capacità di limitare la produzione di citochine pro-infiammatorie (TNF- $\alpha$ , IL-1- $\beta$ , IL-6) e l'espressione delle molecole di adesione. È inoltre emerso che i soggetti più anziani sembrano avere maggiore suscettibilità agli effetti degli n-3 rispetto a soggetti giovani o di mezza età<sup>37,38</sup>.

**Altre attività.** Numerosi sono gli studi che hanno evidenziato come, nel trattamento di importanti patologie autoimmuni (artrite reumatoide, colite ulcerosa e psoriasi o dermatiti atopiche)<sup>39</sup>, gli n-3, presentino un effetto antinfiammatorio e normalizzante<sup>40</sup>. Altrettanto consistente è il numero di studi in vivo e in vitro che hanno messo in relazione le patologie cancerose e gli n-3 per i quali è stato testato l'effetto sulla proliferazione, il differenziamento, l'invasività e l'effetto metastasi in vari

---

<sup>36</sup> "Both n-3 and n-6 polyunsaturated fats have been suggested to lower blood pressure, an effect ascribed to altered biosynthesis of eicosanoids. To test these hypotheses, we studied blood pressure and eicosanoid production during supplementation of dietary fat for four weeks in 32 men with mild essential hypertension. Supplementation was preceded and followed by four-week run-in and recovery periods. Groups of eight subjects received either 10 ml or 50 ml of fish oil (3 or 15 g of n-3 fatty acids) daily, 50 ml of safflower oil (39g of n-6 fatty acids) or 50 ml of a mixture of oils that approximated the types of fat present in the American diet. The biosynthesis of eicosanoids was assessed by the measurement of urinary metabolites. Blood pressure decreased in the men who received the high dose of fish oil (systolic pressure by a mean of 6.5 mmHg ( $p < 0.03$ ) and diastolic pressure by 4.4 mmHg ( $p < 0.015$ ), but not in the other groups. Although the formation of vasodilatory prostacyclins (prostaglandins I2 and I3) increased initially, this increase was not maintained as blood pressure fell. The level of thromboxane A2 metabolites fell; metabolites of thromboxane A2 were detected in the groups receiving fish oil. The formation of prostaglandin E2 increased during supplementation with safflower oil and tended to decrease with fish oil; no prostaglandin E3 metabolite was detected. **Our data indicate that high doses of fish oil can reduce blood pressure in men with essential hypertension.** However, the clinical usefulness and safety of fish oil in the treatment of hypertension will require further study." (Knapp HR, Fitzgerald GA. *The antihypertensive effects of fish oil. New England Journal of Medicine* 1989; 320: 187-193).

<sup>37</sup> Thies et al. *Newsholme and Calder. Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid, but not with other long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids, decreases natural killer cell activity in healthy subjects aged >55 y. American Journal of Clinical Nutrition* 2001a; 73, 539-548.

<sup>38</sup> Thies et al. *Dietary supplementation with linolenic acid or fish oil decreases T lymphocyte proliferation in healthy older humans. Journal of Nutrition* 2001b; 131, 1918-1927.

<sup>39</sup> Cleland J et al. *The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis. Drugs* 2003; 63(9): 845-53-193.

<sup>40</sup> Harbige. *Fatty acids, the immune response, and autoimmunity: a question of n-6 essentiality and the balance between n-6 and n-3. Lipids* 2003; 38(4):323-41.

tipi di cellule tumorali<sup>41</sup>. I dati per l'uso nella terapia dei tumori sono però insufficienti. Una dieta ricca di n-3 limita lo sviluppo di depressione unipolare o qualora la malattia sia già presente, essa contribuisce a contenerne i sintomi<sup>42</sup>. Bassi livelli di n-3 nel tessuto nervoso sono spesso associati allo sviluppo di malattie neurodegenerative (p.e. la malattia di Alzheimer, la demenza senile) e l'integrità, il normale sviluppo e la perfetta funzionalità dei sinaptosomi cerebrali, sia durante la fase fetale sia in quella neonatale o in età adulta, dipendono dalla concentrazione di n-6 e n-3 nel doppio strato fosfolipidico membranoso<sup>43</sup>.

**Tollerabilità.** La letteratura riporta unicamente segnalazioni di effetti collaterali lievi di tipo gastrointestinale, come nausea, diarrea, alitosi, eruttazioni e odore di pesce nell'alito, nelle urine e nelle feci. Da considerare, infine, che gli oli di pesce possono contenere, oltre ad elevate quantità di EPA e DHA, anche vitamine liposolubili, come la A e la D: ciò deve essere tenuto in considerazione soprattutto quando l'olio di pesce viene assunto sottoforma di integratore dietetico contemporaneamente ad altri integratori vitaminici, oppure in alcune particolari condizioni, come durante la gravidanza.



<sup>41</sup> Kato T, Hancock RL, Mohammadpour H, McGregor B, Manalo P, Khaiboullina S, Hall MR, Pardini L, Pardini RS. Influence of omega-3 fatty acids on the growth of human colon carcinoma in nude mice. *Cancer Lett.* 2002;187(1-2):169-77.

<sup>42</sup> **"In major depression, all studies revealed a significant decrease of the polyunsaturated omega 3 fatty acids and/or an increase of the omega 6/omega 3 ratio in plasma and/or in the membranes of the red cells.** In addition, two studies found a higher severity of depression when the level of polyunsaturated omega 3 fatty acids or the ratio omega 3/omega 6 was low. **Parallel to these modifications, other biochemical perturbations have been reported in major depression, particularly an activation of the inflammatory response system,** resulting in an increase of the pro-inflammatory cytokines (interleukins: IL-1b, IL-6 and interferon g) and eicosanoids (among others, prostaglandin E2) in the blood and the CSF of depressed patients. (...) Therefore, polyunsaturated omega 3 fatty acids could be associated at different levels in the pathophysiology of major depression, on the one hand through their role in the membrane fluidity which influences diverse steps of neurotransmission and, on the other hand, through their function as precursor of pro-inflammatory cytokines and eicosanoids disturbing neurotransmission. (...) Some epidemiological, experimental and clinical data favour the hypothesis that **polyunsaturated fatty acids could play a role in the pathogenesis and/or the treatment of depression.**" (Colin A, Reggers J, Castronovo V, Anseau M. *Lipids, depression and suicide. Encephale.* 2003 Jan-Feb;29(1):49-58).

<sup>43</sup> Anderson. Developmental sensitivity of the brain to dietary n-3 fatty acids. *J Lipid Res* 1994; 35:105-11.