



UNIVERSITÀ DI PAVIA
Dipartimento di
Scienze del Farmaco

OMEGA3 TRIACTION

Composizione Per dose (4 capsule):

Olio di pesce marino 3800 mg

Omega 3 totali titolati $\geq 80\%$ 3040 mg

Di cui minimo DHA (tit 50%) 1520mg ed EPA (tit 20%) 608mg

L'efficacia degli acidi grassi omega-3 nel prevenire eventi cardiovascolari è stata evidenziata per la prima volta negli anni settanta del secolo scorso quando Bang e colleghi evidenziarono come la dieta particolarmente ricca di questi acidi riducesse la mortalità della popolazione Inuit della Groenlandia per cardiopatia ischemica.

Da allora e soprattutto negli ultimi anni sono stati condotti numerosissimi trials clinici volti a valutare gli effetti preventivi sulle patologie cardiovascolari di questi acidi ottenendo talvolta risultati non consistenti. Ciò è stato attribuito, però, al fatto che i soggetti arruolati non avevano alti livelli di trigliceridi e spesso sono state utilizzate dosi basse di acidi. E' stato, infatti, ribadito che solo dosi tra i 2 e 4 g/die sono in grado di agire sull'ipertrigliceridemia. Inoltre un'altra causa dell'eterogeneità dei dati ottenuti è stata imputata alla variazione genetica negli individui che implica una differente capacità di sintetizzare endogenamente sia omega-3 che omega-6 o di ottenerli dai relativi precursori introdotti con la dieta.

Negli Stati Uniti gli integratori contenenti olio di pesce sono stati studiati principalmente su due fronti:

- un loro impiego a più basse dosi, circa 1g/die nella prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti con nota patologia aterosclerotica cardiovascolare o ad elevato rischio cardiovascolare con risultati solo modesti e
- un loro impiego a più alte dosi, tra 2 e 4 g/die, nella riduzione dei livelli di trigliceridi con buon successo tanto che sono in commercio negli USA quattro formulazioni approvate dall'FDA a supporto della dieta nel trattamento dell'adulto con una ipertrigliceridemia severa (oltre 500 mg/dl) sul quale determinano una riduzione dei livelli tra il 25 e il 40%, pur non prevenendo le conseguenze della ipertrigliceridemia severa. A ciò va aggiunto che DHA, ma non EPA, favorisce un aumento delle LDL.

L'International Lipid Expert Panel (ILEP) nel 2017 ha stabilito che gli omega-3 (alla dose 1-4 g/die) riducono i livelli di trigliceridi (dal 18 al 25%) classificando l'evidenza scientifica in classe I, livello A, indicandone poi nel 2020 anche la necessità di adeguata supplementazione soprattutto nei soggetti che hanno avuto un infarto e che presentano elevati livelli di trigliceridi. La Società Europea di Cardiologia e la Società Europea di Aterosclerosi hanno fissato la dose di 2-3g/die come quella ottimale per avere una riduzione del 30% dei livelli di trigliceridi.



UNIVERSITÀ DI PAVIA

Dipartimento di
Scienze del Farmaco

Da rilevare il fatto che in Europa dal 2000 era stato autorizzato l'uso di medicinali contenenti 1g/die di EPA e DHA per ridurre gli effetti cardiaci e circolatori post-infarto. In seguito, nel 2019, dopo un esame delle evidenze scientifiche raccolte negli anni, il comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA, il CHMP, ha concluso che non è possibile confermare l'efficacia di questi medicinali nel prevenire la ricorrenza dei problemi cardiaci e circolatori, sebbene non vi siano nuovi problemi di sicurezza.

Una recente (2021) meta-analisi di 12 trials clinici che hanno visto globalmente l'inclusione di oltre 80mila partecipanti ha evidenziato come l'integrazione per periodi non inferiori ai 6 mesi con dosaggi di omega-3 da 1 a 6 g al giorno, sebbene non riduca la mortalità per eventi cardiovascolari, riduce però significativamente l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

Pur non essendoci raccomandazioni specifiche di assunzione per EPA e DHA, il Dietary Guidelines Advisory Committee e più recentemente l'American Heart Association Science Advisory, raccomandano l'assunzione di più di due porzioni settimanali di pesce che corrispondono ad una assunzione di circa 250mg/die di EPA + DHA.

EPA e DHA vengono incorporati nel doppio strato fosfolipidico cellulare sostituendosi all'acido arachidonico che è precursore dei mediatori pro-infiammatori. In particolare EPA promuove la stabilità di membrana, al contrario di DHA che aumenta la fluidità del doppio strato lipidico, inibisce i processi infiammatori inibendo le specie reattive dell'ossigeno (ROS) e previene l'ossidazione lipidica, giustificando così anche la sua azione benefica a livello cardiovascolare rilevata nei trial controllati randomizzati. La modulazione dell'infiammazione avviene in quanto una aumentata concentrazione a livello della membrana cellulare di EPA e DHA determina una riduzione della disponibilità di acido arachidonico che è substrato per la sintesi degli eicosanoidi pro-infiammatori. Inoltre EPA riduce l'espressione del gene della cicloossigenasi-2, enzima chiave nella biosintesi di molecole pro-infiammatorie. Gli altri meccanismi di protezione che nel corso degli anni sono stati proposti includono: riduzione della pressione arteriosa, modulazione dei livelli di lipasi lipoproteica arteriosa riducendo il rischio di trombosi, azione anti-infiammatoria e anti-aritmica, miglioramento della funzione vascolare endoteliale e della sensibilità all'insulina.

DHA è anche l'acido grasso polinsaturo a lunga catena prevalente a livello cerebrale e oculare ed è un nutriente chiave nello sviluppo cerebrale e dell'apparato visivo soprattutto nell'infanzia. Infatti, la sua deposizione è molto alta durante l'ultimo trimestre di gravidanza e nei primi due anni per poi gradualmente diminuire. La concentrazione nell'organismo è massima in età adulta e poi si riduce con l'invecchiamento. Poiché la naturale biosintesi di DHA nel feto e a livello placentare non è sufficiente per far fronte alla richiesta di rapido sviluppo cerebrale, è di fondamentale importanza la sua assunzione da parte della madre. I molteplici effetti benefici che derivano da una corretta assunzione includono una miglior coordinazione mani-occhi del bambino, miglior capacità di mantenere alti livelli di attenzione e migliori capacità cognitive, nonché miglior adattabilità all'ambiente esterno.

L'olio di pesce marino è la fonte di integrazione di DHA e EPA più utilizzata perché contiene gli acidi sotto forma di trigliceridi dove DHA in genere esterifica la posizione 2 sullo scheletro del glicerolo. In tale forma il DHA sembra essere più biodisponibile che in altre forme.



UNIVERSITÀ DI PAVIA

Dipartimento di Scienze del Farmaco

Gli acidi omega-3 sono ben tollerati e solo nel 5% dei casi si registrano comunemente nausea, eruzioni cutanee, eczema e prurito. Una allerta riguardo potenziale sanguinamento in coloro che assumono dosi giornaliere di omega-3 (a lunga catena) superiori a 3g è stata emanata. In ogni caso, su richiesta della Commissione Europea, il Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies dell'EFSA (Ente Europeo per la Sicurezza Alimentare) nel 2012 si è pronunciato riguardo la dose massima tollerabile di acidi grassi omega-3 a lunga catena, quindi EPA, DHA e anche DPA. Considerato che i dati per le varie classi di popolazione non sono risultati sufficienti per poter definire dei valori limite, l'EFSA ribadisce che i dosaggi comunemente usati non comportano rischi per la salute di bambini o adulti. Infatti anche le assunzioni a lungo termine di EPA+DHA fino a 5g/die non sembrano favorire un aumento degli episodi di sanguinamento spontaneo o influenzare la funzione immunitaria, l'omeostasi del glucosio o la perossidazione lipidica (in questo caso se il prodotto è stabile). EFSA conferma che una supplementazione di EPA +DHA tra 2 e 6g/die o di solo DHA tra 2 e 4g/die induce un aumento delle concentrazioni delle LDL del 3% circa senza alcun aumento del rischio cardiovascolare, mentre solo EPA alla dose di circa 4g/die non ha alcun effetto sulle LDL. Infine ribadisce che le raccomandazioni dietetiche riguardo assunzione di EPA e DHA in un soggetto Europeo adulto per quanto riguarda gli effetti sul rischio cardiovascolare dovrebbero essere tra 250 e 500mg/die.

Per riassumere:

- omega 3 riducono i livelli di trigliceridi (dose ottimale per una riduzione del 30% è 2-3 g/die)
- omega 3 usati per lunghi periodi (non meno di 6 mesi) alla dose 1-6g/die riducono ospedalizzazione per insufficienza cardiaca
- EPA riduce l'espressione del gene della cicloossigenasi-2
- DHA favorisce un aumento delle LDL
- DHA inibisce i processi infiammatori inibendo le specie reattive dell'ossigeno (ROS) e previene l'ossidazione lipidica
- DHA nutriente chiave nel corretto sviluppo dell'apparato visivo del bambino
- Corretta assunzione di DHA in gravidanza contribuisce a migliorare la coordinazione mani-occhi del bambino, la capacità di mantenere alti livelli di attenzione, nonché l'adattabilità all'ambiente esterno

Peculiarità derivanti da una assunzione di maggior quantità di DHA rispetto ad EPA come nel caso del prodotto OMEGA3 TRIACTION:

Una maggior assunzione di DHA rispetto ad EPA non è importante solo in età perinatale e neonatale, ma anche in età adulta. Infatti parecchi studi hanno dimostrato che in età adulta un utilizzo di DHA in un range di quantità variabile tra i 600 e 1150mg/die per periodi non inferiori ai 4 mesi migliora in modo significativo la memoria e riduce gli effetti del declino cognitivo. Inoltre studi di meta analisi hanno evidenziato come una integrazione con anche EPA a dosi elevate, mediamente 1-2g/die, migliorano significativamente le condizioni associate a depressione. In aggiunta, sembra aumentare la protezione soprattutto nella fase



UNIVERSITÀ DI PAVIA

Dipartimento di Scienze del Farmaco

iniziale della degenerazione maculare. In questo caso, tuttavia, la letteratura non indica concentrazioni ottimali di assunzione degli acidi.

I livelli di assunzione raccomandata per DHA variano da 70 a 250mg/die o da 40 a 2300mg/die se in combinazione con altri omega-3 a seconda dei Paesi, fasce d'età e condizioni di salute. In Francia, Giappone e Australia esistono dettagliate raccomandazioni per i bambini in funzione della loro età.

Si precisa inoltre che il prodotto utilizza olio di pesce marino ad elevato grado di purezza (come certificato IFOS 5 stelle) ad elevato titolo in DHA ed EPA, garantendo una miglior efficacia rispetto ad altri prodotti del commercio preparati utilizzando materie prime a minor grado di purezza.

Bibliografia

Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KHO, AlAbdulghafoor FK, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, 7(7):CD003177.

Barbarawi M, Lakshman H, Barbarawi O, Alabdouh A, Al Kasasbeh M, Djousse L, Manson JE. Omega-3 supplementation and heart failure: A meta-analysis of 12 trials including 81,364 participants. *Contemporary Clinical Trials* 2021, 107: 106458.

Businaro R, Vauzour D, Sarris J, Münch G, Gyengesi E, Brogelli L, Zuzarte P. Therapeutic Opportunities for Food Supplements in Neurodegenerative Disease and Depression. *Front. Nutr.* 8:669846.

Chang C-H, Tseng P-T, Chen N-Y, et al. Safety and tolerability of prescription omega-3 fatty acids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018, 129: 1–12.

Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch. Med. Sci.* 2017, 13, 965–1005.

Cicero AFG, Colletti A, von Haehling S, Vinereanu D, Bielecka-Dabrowa A, Sahebkar A, Toth PP, Reiner Ž, Wong ND, Mikhailidis DP, et al. Nutraceutical support in heart failure: A position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Nutr. Res. Rev.* 2020, 33, 155–179.

Dietary Guidelines Advisory Committee. Scientific Report of the 2015 U.S. Dietary Guidelines Advisory Committee: Advisory Report to the Secretary of Health and Human Services and the Secretary of Agriculture. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2015.

Dietary Guidelines for Americans. 8th ed. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015-2020. Available at: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines>.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion related to the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal* 2012, 10(7):2815.

EMA/186168/2019

Fernandez ML, Blomquist SA, Hallmark B, Chilton FH. Omega-3 supplementation and heart disease: population-based diet by gene analysis of clinical trial outcomes. *Nutrients* 2021, 13, 2154.



UNIVERSITÀ DI PAVIA
Dipartimento di
Scienze del Farmaco

Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol* 2012, 6:5–18.

Li J, Pora BLR, Dong K, Hasjim J. Health benefits of docosahexaenoic acid and its bioavailability: A review. *Food Sci Nutr*. 2021, 9: 5229–5243.

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, de Backer GG, Delgado V, Ference BA, et al., 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J*. 2020, 41, 111–188.

Mason RP, Jacob RF. Eicosapentaenoic acid inhibits glucose-induced membrane cholesterol crystalline domain formation through a potent antioxidant mechanism. *Biochim Biophys Acta* 2015, 1848:502–9.

Mason RP, Jacob RF, Shrivastava S, Sherratt SCR, Chattopadhyay A. Eicosapentaenoic acid reduces membrane fluidity, inhibits cholesterol domain formation, and normalizes bilayer width in atherosclerotic-like model membranes. *Biochim Biophys Acta* 2016, 1858: 3131–40.

Penson PE, Banach M. Natural compounds as anti-atherogenic agents: Clinical evidence for improved cardiovascular outcomes. *Atherosclerosis* 2021, 316, 58–65.

Quispe R, Alfaddagh A, Kazzi B, Zghyer F, Marvel FA, Blumenthal RS, Sharma G, Martin SS. Controversies in the use of omega-3 fatty acids to prevent atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports* 2022, 24: 571–581.

Watanabe Y, Tatsuno I. Prevention of Cardiovascular Events with Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Mechanism Involved. *J Atheroscler Thromb*, 2020; 27: 183-198.

Weinberg et al. CV impact of nutritional supplementation with omega-3 fatty acids. *JACC VOL. 77, NO. 5, 2021: 593 – 608.*

Prof.ssa Adele Papetti

Prof. C. Milanesi Chiara Milanesi