

Alpha-linolenic acid and cardiovascular diseases Omega-3 fatty acids beyond eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid

F. NANNICINI¹, F. SOFI², G. AVANZI³, R. ABBATE², G. F. GENSINI^{2,4}

Over the last decades, an increasing body of evidence has been accumulated on the beneficial effect of polyunsaturated fatty acids both in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. However, the vast majority of the studies has been performed on long-chain polyunsaturated fatty acids, such as docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) and not on their biochemical precursor, alpha-linolenic acid (ALA). Actually, ALA has some other beneficial effects apart from the known antiarrhythmic effect. In fact, ALA has a strong inhibitory effect on omega-6 metabolic pathway. An adequate daily intake of ALA shifts metabolic pathway to EPA, so favoring the formation of products with a predominant antiaggregating and vasorelaxing action, with respect to eicosanoids with a predominant thrombotic effect. Some important evidences have been raised on the association between ALA and cardiovascular mortality. Indeed, dietary ALA has been associated with a lower rate of fatal and nonfatal coronary events. Hence, major scientific associations published nutritional guidelines including a specific recommendation for ALA.

Key words: Alpha-linolenic acid - Polyunsaturated fatty acids omega-3 - Cardiovascular diseases.

Cardiovascular diseases are the first cause of mortality and morbidity in Western

Received January 24, 2006.

Accepted for publication September 1, 2006.

Address reprint requests to: F. Sofi, MD, Dipartimento Area Critica Medico-Chirurgica, Centro Trombosi, Università degli Studi di Firenze, Viale Morgagni, 85 50134 Firenze.
E-mail: francescosofi@gmail.com

¹Pratese Institute of Cardiology, Prato, Italy
²Department of Medical and Surgical Critical Area, Thrombosis Center University of Florence, Florence, Italy
³Department of Cardiovascular Diseases Careggi University Hospital, Florence, Italy
⁴S. Maria agli Ulivi Center Don Carlo Gnocchi Foundation, Onlus IRCCS, Impruneta, Florence, Italy

countries. During the last decades, clinical investigation on the prevention of atherosclerotic disease has defined in an unquestionable manner the role of diet as a modifiable risk factor, besides important factors of lifestyle such as smoking and sedentariness. The preliminary scientific evidence on the role of nutrition in the pathogenesis of cardiovascular diseases are supplied by the "Seven Countries' Study", an epidemiologic study designed by Ancel Keys, the pioneer of nutritional study, at the beginning of the 50ies. This study enrolled nearly 13 000 male subjects of age ranging from 40 to 59 years living in 7 different countries (Italy, Greece, the Netherlands, United States, Finland, Japan, former Yugoslavia), with the precise purpose of establishing the incidence of cardiovascular and neoplastic pathologies in relationship to some important environmental factors, such as diet and lifestyle.¹ At the end of the 25 years follow-up, the study recorded about 6 000 death cases (nearly the half of the study

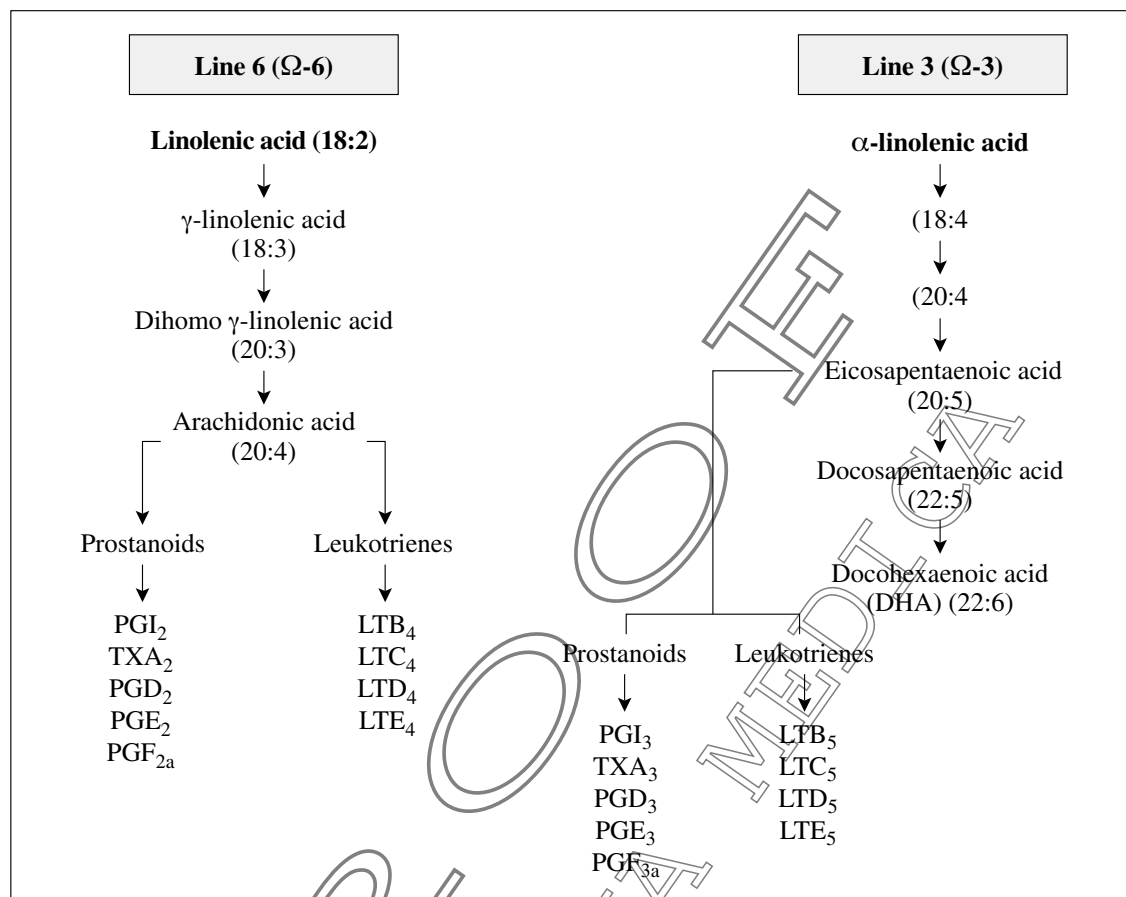


Figure 1. — Metabolic pathways of polyunsaturated fatty acids. LTB₄: Leukotriene B₄; LTB₅: Leukotriene B₅; LTC₄: Leukotriene C₄; LTC₅: Leukotriene C₅; LTD₄: Leukotriene D₄; LTD₅: Leukotriene D₅; LTE₄: Leukotriene E₄; LTE₅: Leukotriene E₅; PGD₂: Prostaglandin D₂; PGD₃: Prostaglandin D₃; PGE₂: Prostaglandin E₂; PGE₃: Prostaglandin E₃; PGF_{2a}: Prostaglandin F_{2a}; PGF_{3a}: Prostaglandin F_{3a}; PGI₂: Prostaglandin I₂; PGI₃: Prostaglandin I₃; TXA₂: Thromboxane A₂; TXA₃: Thromboxane A₃.

population). About 50% of these death cases was due to a coronary disease with mortality rates remarkably differing in the various study countries.² In particular, a lower mortality for coronary heart disease was recorded at Crete with 25 death cases every 1 000 inhabitants in a 25 years period (1 death case every 1 000 inhabitants a year), whereas the highest mortality was recorded in Finland with 268 death cases every 1 000 inhabitants in a 25 years period (over ten-fold the percentage recorded at Crete). In order to assess the causes of so different mortality rates between these countries, a comparison of the chemical analysis of the composition of feeding regimens was carried out in the patients

enrolled into the study. The finding was that, in the countries with the lowest mortality for coronary heart disease, the intake of fatty acids of omega-3 line was high.³

Actually, the evidence of a possible beneficial effect of omega-3 fatty acids in the prevention of cardiovascular diseases was already known after an important study performed on the Eskimo population "Inuit" in Greenland. This population, though following a diet very rich in animal fats, had a small incidence of ischemic heart diseases and a tendency to a prolongation of bleeding time *versus* the Danish population taken as control group.⁴ Analyzing and comparing the eating habits of the two populations, it was found that the

TABLE I.—*The main mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids.*

— Stimulation of vasodilation induced by endothelial nitroxide
— Reduction of cardiac susceptibility to arrhythmias
— Reduction of growth factors of platelet origin
— Reduction of the expression of adhesion molecules
— Antithrombogenic action
— Anti-inflammatory action
— Hypotriglyceridemic action

main components of the Eskimo diet consisted in the intake of fish products, substances rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids, which were considered to be responsible, along with genetic factors, for the protective effect against the atherosclerotic disease.⁵

Starting from this important finding, numerous scientific evidences accumulated on the favorable effect of these fatty acids in both the primary and secondary prevention of the atherosclerotic disease. However, the majority of the scientific papers published in literature concern directly long-chain omega-3 fatty acids, such as eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), whereas the precursor of these fatty acids, alpha-linolenic acid (ALA), is less studied. Also for ALA there are numerous and significant evidences pointing out a remarkable role in fat metabolism and important effects on the control of vascular homeostasis and on the mechanisms of atherothrombosis.

Metabolic pathways of formation of polyunsaturated fatty acids

The metabolic pathways taking to the formation of the two species of polyunsaturated fatty acids (omega-6, omega-3) are shown in Figure 1.

The two species compete for the same metabolic pathways, with the same enzymatic complexes (desaturase and elongase) which transform the various intermediate compounds.

The precursor of omega-3 line of polyunsaturated fatty acids is, as mentioned above, ALA, which has the feature of being the single essential fatty acid of omega-3 line as it

can only be taken in a diet and is not synthesized by the body.

On the contrary, the precursor of omega-6 line is linoleic acid (LNA), from which intermediate compounds are formed (gamma-linolenic acid, dihomogamma-linolenic acid), which take to the formation of arachidonic acid.

Modes of action

Omega-3 polyunsaturated fatty acids exert a series of potentially favorable effects in the prevention of cardiovascular diseases.⁶ Table I summarizes its main effects.

Concerning ALA, the main effects may be divided into 2 large groups:

- 1) effects on the electric activity of atrial and ventricular myocardium, in particular through a powerful suppression of potentially lethal arrhythmias;⁷⁻⁹
- 2) metabolic correlated effects on the cascade of eicosanoids¹⁰ (directed onto the cascade of omega-3 fatty acids, inhibitory on eicosanoids derivating from the cascade of omega-6 fatty acids).

The effect of ALA on the electrical properties of atrial and ventricular cardiomyocytes was demonstrated both as a direct effect, independent of other influences, such as the one on the nervous system, and on experimental animal models. The best known animal model is the infarcted dog. The circumflex artery of the animal is ligated for 4 weeks and an exercise treadmill test is performed. Due to a marked subendocardial ischemia, the exercise causes a ventricular fibrillation. In this model, the pretreatment with any omega-3 fatty acid (ALA, EPA or DHA) reduces of about 70% the risk of ventricular fibrillation, even though it has no effect on ischemia and confirms the powerful antifibrillatory effect of omega-3 fatty acids as a class effect and not only of long-chain omega-3 fatty acids EPA and DHA.^{11, 12}

ALA also exerts important metabolic effects, essentially through the inhibition of the prolongation and desaturation of LNA towards the cascade taking to arachidonic acid.¹³ Indeed, ALA is a powerful inhibitor of the

metabolism of omega-6 fatty acids.¹⁴ An adequate daily intake of ALA shifts the metabolic pathway towards the pathway of EPA favoring the production of metabolites which have a mainly antiplatelet and vasodilating activity (TXA₃, PGE₃, PGI₃) at expense of the production of eicosanoids with mainly proaggregant and vasoconstrictive activity resulting from omega-6 line starting from arachidonic acid (TXA₂, PGF_{2α}).

Where is alpha-linolenic acid present?

ALA is scarcely present in nature and, in particular, in foods of usual consumption.

Table II and Table III^{15, 16} show, in a decreasing order of concentration per 100 g of product, the foods which are richest in ALA and the oils which are usually employed as seasonings (raw or cooked).

Actually, only nuts (the content of ALA in all the other dry fruit is low), linseeds and soybeans (and in moderate amounts in cabbages, in particular the black cabbage) contain such an amount of ALA to be used as a daily food source (Table II).

The oils which we usually employ to season and fry, if we exclude linseed oil which is a true mine of ALA with over 500 mg/g, are so poor in ALA (and some, in particular the oils of seeds of sunflower, peanuts, maize which are very rich in LNA, namely omega-6) that their use as source of supplementation of ALA is improbable (Table III).

Evidence on alpha-linolenic acid and cardiovascular diseases

The evidence of the benefit of ALA against cardiovascular diseases results from 2 types of studies: 1) observational and/or longitudinal epidemiological studies; 2) interventional studies.

Observational and/or longitudinal epidemiological studies

Numerous large-scale studies carried out on different populations have clearly shown the

TABLE II.—Concentration of alpha-linolenic acid (ALA) in foods.

Food	Amount of ALA in g (per 100 g of food)
Linseed	16.7
Nuts	7.5
Soy wheat	1.4
Soy seeds	0.9
Purslane salad	0.4
Corn germ	0.36
Black cabbage	0.35
Watercress	0.29
Fresh chive	0.28
Brussels sprouts	0.16
Cauliflower	0.11

TABLE III.—Concentration of alpha-linolenic acid (ALA) in oils.

Oil	Amount of ALA in g (per 100 g of oil)
Linseeds oil	54.2
Colza oil	9.1
Corn germ oil	7.8
Soy oil	7.7
Maize oil	0.9
Olive oil	0.8
Sunflower oil	0.5
Coconut oil	-
Peanut oil	-

protective role of ALA against the cardiovascular diseases.

The first study carried out on this type of polyunsaturated fatty acid was the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), which, in 1992, through a reanalysis of data obtained on 6 250 men followed-up for 10 years, documented a significant reduction of mortality from coronary heart disease (P<0.04) and total mortality (P<0.02) in subjects with a higher intake of ALA in their diet.¹⁷

In 1996, on the basis of data resulting from the six-year follow-up of a wide epidemiologic study (Health Professionals' Study), carried out on 43 757 male health professionals, ALA was found to be the single fatty acid capable of protecting from the cardiac death and nonfatal infarction irrespective of other dietary or nondietary factors.¹⁸ In women the results of the

prospective study on 76 283 female nurses of the Nurses' Health Study documented in 1999 a 50% reduction of cardiac death for the quintile having the highest consumption of ALA *versus* the quintile with the lowest consumption.¹⁹

Two years later, in 2001, one study carried out on 4 406 patients of the National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study, confirmed that the introduction into the diet of ALA is inversely and significantly correlated to the risk of coronary heart disease in both sexes.²⁰

Further evidences of this association between ALA introduced into the diet and coronary disease were reported in January 2005 when the study was published about data concerning the 14 years follow-up of the study on American physicians, which previously had demonstrated the association between ALA and cardiovascular diseases.²¹ This effect was confirmed also after 14 years of follow-up. Moreover, when the patients were subdivided into quintiles concerning both the intake of ALA (790 mg/day, 1 080 mg/day, 1 470 mg/day) and EPA + DHA (70 mg/day, 250 mg/day, 560 mg/day) the higher intake of ALA was significantly correlated to a reduction of the risk of total coronary events (-11%), of the risk of nonfatal infarction (-12%), whereas after the higher intake of EPA + DHA a significant reduction of sudden death could be documented. In particular, the effect of ALA was markedly more evident in patients with a low intake of EPA + DHA (reduction of 58% of the risk of nonfatal myocardial infarction, of 47% of the risk of total coronary events and 50% of the risk of sudden death).

A recently published study on a subgroup of the National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study analyzed the relationship between ALA introduced into the diet and presence of coronary calcifications, an index of atherosclerosis in sub-clinical phase.²² On about 2 000 subjects it was possible to verify that a higher intake of ALA with the diet was significantly correlated with a reduction of the risk of early coronary injuries (OR: 0.35; 95%CI 0.22-0.55; P<0.0001).

Interventional studies

While epidemiologic data on the benefit between intake of ALA and reduction of the cardiovascular events are now numerous and involve tens of thousands of patients followed-up for many years, the studies which assessed the effect of the administration of ALA in patients with cardiovascular disease are more limited. The most important studies are the Lyon Heart Study^{23, 24} and the Indian Experiment of Infarct Survival-4.²⁵

The Lyon Study assessed the effect of the administration of ALA associated with a so-called Mediterranean diet in a population of patients with previous myocardial infarction.

The study involved 605 patients with myocardial infarction which occurred within 6 months after the enrollment (mean age: 53 years; 90% males). The following dietary recommendations, so-called Mediterranean diet, were given to the experimental group (302 patients) and to the control group (303 patients): increase the intake of fish, bread, vegetables, fruit, replace red meat, cold cuts and sausages with poultry, use olive oil as the single seasoning oil, drink regularly only a moderate amount of wine at meals, replace butter with a margarine rich in ALA supplied by the authors (4.8% of ALA per 100 g of product) and oleic acid (48%). On the contrary, the control group followed a so-called prudent diet.²⁶ After 27 months a marked reduction of cardiovascular mortality was recorded, of about 76% (RR: 0.24; 95%CI 0.07-0.85; P=0.02). Analyzing the composite end-point of cardiovascular death + nonfatal infarction, the reduction was about 73% (RR: 0.27; 95%CI 0.12-0.59; P<0.01). Also total mortality was reduced 70% (RR: 0.30, 95%CI 0.11-0.82; P=0.02). A similar reduction was recorded for the secondary end-points (new procedures of revascularization, angina, thromboembolic episodes).

After the first analysis at 27 months, the study was opened thus enabling also the patients of the control group to benefit of the same measures as the experimental group. Finally, the study was concluded with

a final report at 46 months which documented that the initial benefit was still present in the experimental group with a reduction of the main end-points of about 70% (cardiac deaths: RR: 0.35, 95% CI 0.15-0.83; $P=0.01$; cardiac deaths + nonfatal infarction: RR 0.28, 95% CI 0.15-0.53; $P<0.0001$).

The Indian Study, based on comparative data between the amount of ALA and long-chain omega-3 fatty acids in Indian diets,²⁷ assessed the one-year effect of the administration of fish oil (EPA 1.08 g/day) or mustard oil (ALA 2.9 g/day) *versus* a placebo in patients hospitalized for suspected myocardial infarction (122 in the group receiving fish oil, 120 in the group receiving mustard oil, 118 in the placebo group). The administration was started within 18 h after the hospital admission. After one year, a smaller number of total cardiac events was recorded in the group receiving fish oil and mustard oil *versus* placebo (respectively 24.5% and 28% *versus* 34.7%; $P<0.01$). Nonfatal infarctions were likewise reduced in the group receiving fish oil (13%) and in the group receiving mustard oil (15%) *versus* placebo (25.4% with $P<0.05$). On the contrary, total cardiac deaths were not significantly reduced in the group receiving mustard oil, whereas in the group receiving fish oil a smaller number of death cases due to cardiac cause were recorded *versus* placebo (11.4% *vs* 22%; $P<0.05$).

Other data in favor of a protective effect of ALA against cardiovascular diseases are supplied by Study Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) in which 124 men and 158 women used a margarine rich in ALA (6 g/day) or LNA (1 g/day of ALA).²⁸ Some parameters of risk for ischemic heart disease (total cholesterol, HDL cholesterol, fibrinogen, etc...) were evaluated and it was possible to demonstrate that, with a diet rich in ALA, a consistent reduction of the cardiovascular risk was achieved, which was calculated with the aid of the risk cards resulting from the Framingham study.

Likewise, a clear-cut reduction of the cardiovascular events was documented after a high intake of nuts.^{29, 30} A recent review published in 2002 reported a clear demonstra-

tion of the effect of reduction of cardiovascular mortality with the regular intake of nuts on a population of thousands of patients followed-up for many years.³¹ A contribution to the understanding of the favorable effects of nuts results from a positive effect on the endothelial function³² and by a recent demonstration of the powerful effect of reduction of the metabolic syndrome (a syndrome with a high risk of cardiovascular events) with the Mediterranean diet enriched with 20-25 g/day of nuts.³³

Recommendations on the introduction of alpha-linolenic acid into the diet

Following these scientific evidences, the most important scientific bodies have been dealing in the last few years with the implementation of guidelines and nutritional indications for the prevention of the cardiovascular diseases through a correct diet.

Concerning the recommended daily amounts of polyunsaturated fatty acids, the first guidelines for adults were published in 1999 which reported, for a diet of 2 000 calories, a daily amount of ALA of about 2.2 g/day (*i.e.* about 1.5 g in excess of the usual intake with the diets in our tables).³⁴

The same indication was given later in 2003 by the Guidelines of the European Society of Cardiology for patients with a previous myocardial infarction.³⁵ Indeed, the intake of 1 g/day of omega-3 polyunsaturated fatty acids, was introduced as an integral part of postinfarction therapy, in class I with type B evidence.

More recently, the American Heart Association, in its recommendations for the prevention of cardiovascular diseases for the general population reported a recommended daily amount of ALA of 2-3 g/day.³⁶

How is it possible to increase in practice the daily dietary intake of alpha-linolenic acid?

Actually, the analysis of the composition tables of foods and food oils shows that there

TABLE IV.—*Recommendations of the “American Cardiology Society” for the intake of omega-3 fatty acids.*³⁶

<i>Patients without documented coronary heart disease</i>	
— Eat fish (preferably fatty) of various species at least twice a week. Use oils and foods rich in alpha-linolenic acid	
<i>Patients with documented coronary heart disease</i>	
— Eat about 1 g/day of EPA+DHA preferably from fatty fishes. Drug treatment with EPA+DHA should be considered under close medical monitoring	
<i>Patients with hypertriglyceridemia</i>	
— 2-4 g/day of EPA+DHA administered in the form of capsules, under medical monitoring	
EPA: Eicosapentaenoic Acid; DHA: Docosahexaenoic Acid	

are few possibilities to assure the sufficient daily intake of ALA (indeed, in the recommendations of the American Heart Association, with the exception of nuts, which could be easily employed into our dietary habits, the other elements suggested, namely linseeds, linseed oil or soy oil, canola oil, are products totally missing in our tables). Practically, it is possible to obtain an adequate daily supplement of ALA with 15-20 g of nuts, namely 2-3 nuts (which are rich also in LNA, with a not very favorable ratio between omega-6 and omega-3 fatty acids of about 5-6:1, namely a ratio which does not normalize this important ratio in the diet as a whole).

Conclusions

In the recent years, unquestionable evidence has been accumulated on the beneficial effect of omega-3 fatty acids in the prevention and therapy of cardiovascular diseases. The available data denote that the protective effect of long-chain omega-3 fatty acids, EPA and DHA at low doses employed in secondary prevention (and also the regular dietary intake of fish in primary prevention) is generally bound to the effects on ischemic myocardium and not to an effect on plasma lipids and hemostasis (which are deeply influenced by high doses).

In other words, with EPA and DHA

employed at low doses in secondary prevention and with the regular intake of fish in primary prevention, there are only moderate effects on the progression of atherosclerotic vascular injuries. This could clear the favorable effects of the moderate intake of fish on cardiovascular mortality but not on nonfatal events in both studies of epidemiologic type and in interventional trials carried out in postinfarction patients, which confirms the hypothesis that they are generally results due to a powerful protective effect through mechanisms differing from the antiarrhythmic one.

Indeed, in addition to its direct antiarrhythmic effect, ALA inhibits the prolongation and desaturation of LNA in arachidonic acid. Since arachidonic acid plays a crucial role in the inflammatory processes, when changing its concentration in blood and cell membranes, it could influence deeply the development and severity of eicosanoid-correlated diseases, including the atherosclerotic complications. This could clear both the epidemiologic data and the results of the interventional trial on a beneficial effect of ALA not only in the reduction of cardiovascular mortality but also on nonfatal events.

In conclusion, data presented in literature and the recent recommendations of the American Cardiology Society,³⁶ therefore, suggest to recommend the intake of these fatty acids both to the general population in primary prevention and to patients with previous myocardial infarction (Table IV).

References

1. Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brose J, Anderson JT, Simonson E. Mortality and coronary heart disease among men studied for 23 years. *Arch Intern Med* 1971;128:201-14.
2. Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Fidanza F, Buzina R, Nissinen A. Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: cross-cultural correlations in the Seven Countries Study. The Seven Countries Study Research Group. *Eur J Epidemiol* 1999;15:507-15.
3. Keys A. Seven countries. A multivariate analysis of diet and coronary heart disease. Cambridge and London: Harvard University Press; 1980.
4. Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition

- of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975;28:958-66.
5. Bang HO, Dyerberg J, Hjorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976;200:69-73.
 6. Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N Engl J Med* 1988;318:549-57.
 7. Leaf A. The electrophysiological basis for the antiarrhythmic actions of PUFA. *Eur Heart J* 2001;3:98-105.
 8. Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated acids. *Am J Clin Nutr* 2000;71:202-7.
 9. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE. The clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and the mechanism of the prevention of arrhythmias by n-3 fish oil. *Circulation* 2003;107:2646-52.
 10. Simopoulos AP. Metabolic effects of omega-3 fatty acids and essentiality. In: Spiller GA editor. *Handbook of lipids in human nutrition*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1996. p. 51-73.
 11. Billman GE, Hallaq H, Leaf A. Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by n-3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4427-30.
 12. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal ischemia-induced ventricular arrhythmias by dietary pure n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999;99:2452-7.
 13. McDonald BE, Gerrard JM, Bruce VM, Conner EJ. Comparison of the effect of canola oil and sunflower oil on plasma lipids and lipoproteins and on *in vivo* thromboxane A2 and prostacyclin production in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1382-91.
 14. Budowski P, Crawford MA. Alpha-Linolenic acid as a regulator of the metabolism of arachidonic acid: dietary implications of the ratio of n-6:n-3 fatty acids. *Proc Nutr Soc* 1985;44:221-9.
 15. Tabelle di composizione degli alimenti, Aggiornamento 2000. Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN). Milano: EDRA Medical Publishing & New Media; 2000.
 16. Souci-Fachmann-Kraut. *Food Composition and Nutrition Tables*. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers; 2000.
 17. Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial dietary PUFA and mortality. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;200:177-82.
 18. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ* 1996;313:84-90.
 19. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, Colditz GA *et al*. Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:890-7.
 20. Djousse L, Pankow JS, Eckfeldt JH, Folsom AR, Hopkins PN, Province MA *et al*. Relation between dietary linolenic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2001;74:612-9.
 21. Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB, Stampfer MJ, Willett WC, Siscovick DS *et al*. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005;111:157-64.
 22. Djoussè L, Arnett DK, Carr JJ, Eckfeldt JH, Hopkins PN, Province MA *et al*. Dietary linolenic acid is inversely associated with calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries. The National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation* 2005;111:2921-6.
 23. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I *et al*. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 143: 1454-9. Erratum in: *Lancet* 1995;345:738.
 24. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Mamelle N, Monjaud I, Touboul P *et al*. Effect of a Mediterranean-type of diet on the rate of cardiovascular complications in coronary patients: insights into the cardioprotective effect of certain nutrients. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1103-8.
 25. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian Experiment of Infarct Survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11:485-91.
 26. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment in Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
 27. Indu Ghafoorunissa M. n-3 Fatty acids in Indian diets-comparison of the effects of precursor (alpha-linolenic acid) *vs* product (long chain n-3 polyunsaturated fatty acids). *Nutr Res* 1992;12:569-82.
 28. Bemelmans WY, Broer J, Feskens EJ, Smit AJ, Muskiet FA, Lefrandt JD *et al*. Effect of an increased intake of alpha-linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *Am J Clin Nutr* 2002;75:221-7.
 29. Kris-Etherton PM, Zhao G, Binkoski AE, Coval SM, Etherton TD. The effect of nuts on coronary heart disease risk. *Nutr Rev* 2001;59:103-11.
 30. Albert CM, Graziano JM, Willett WC, Manson JE. Nut consumption and decreased risk of sudden cardiac death - the Physicians' Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:1382-7.
 31. Feldman EB. The scientific evidence for a beneficial health relationship between walnuts and coronary heart disease. *J Nutr* 2002;132:1062-101.
 32. Ros E, Nunez I, Perez-Heras A, Ros E, Nunez I, Perez-Heras A *et al*. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects. *Circulation* 2004;109:1609-14.
 33. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G *et al*. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome. A randomized trial. *JAMA* 2004;292:1440-6.
 34. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr. Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Ann Nutr Metab* 1999;43:127-30.
 35. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA *et al*. The task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
 36. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, for the AHA Nutrition Committee. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. New recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:151-2.

Acido alfa-linolenico e malattie cardiovascolari. Gli omega-3 oltre l'acido eicosapentaenoico e l'acido docosaesanoico

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di mortalità e di morbilità nei Paesi occidentali. Nel corso degli ultimi decenni la ricerca clinica relativa alla prevenzione della malattia aterosclerotica ha definito in maniera incontrovertibile, accanto a importanti elementi dello stile di vita tra cui fumo e sedentarietà, il ruolo dell'alimentazione come fattore di rischio modificabile. Le prime evidenze scientifiche sul ruolo della nutrizione nella patogenesi delle malattie cardiovascolari derivano dal "Seven Countries' Study", studio epidemiologico ideato dal pioniere dell'alimentazione Ancel Keys all'inizio dagli anni '50. In questo studio vennero arruolati quasi 13 000 pazienti di sesso maschile di età compresa fra 40 e 59 anni residenti in 7 diverse nazioni (Italia, Grecia, Olanda, Stati Uniti, Finlandia, Giappone, ex Jugoslavia), con lo scopo precipuo di determinare l'incidenza delle patologie cardiovascolari e neoplastiche in relazione ad alcuni importanti fattori ambientali come l'alimentazione e lo stile di vita¹. Alla fine del follow-up di 25 anni tale studio registrò circa 6 000 decessi (quasi la metà della popolazione in studio), la metà circa dei quali per malattia coronarica, rilevando tassi di mortalità notevolmente differenti nei diversi Paesi analizzati². In particolare, una mortalità più bassa per coronaropatia venne rilevata a Creta, con 25 decessi ogni 1 000 abitanti in 25 anni (1 decesso l'anno ogni 1 000 abitanti), mentre la mortalità più alta fu registrata in Finlandia con 268 decessi ogni 1 000 abitanti in 25 anni (oltre 10 volte rispetto a Creta). Allo scopo di valutare le cause di così differenti tassi di mortalità fra questi Paesi venne effettuata una comparazione dell'analisi chimica della composizione dei regimi alimentari dei pazienti arruolati nello studio, riportando, nei Paesi a più bassa mortalità per coronaropatia un elevato consumo di acidi grassi della linea omega-3³.

In verità, l'evidenza di un possibile effetto benefico degli omega-3 nella prevenzione delle malattie cardiovascolari era noto già in precedenza, in relazione a un importante studio effettuato sulla popolazione degli Eschimesi "Inuit" della Groenlandia; tale popolazione, sebbene avesse una dieta molto ricca di grassi animali, presentava, infatti, una ridotta incidenza di cardiopatia ischemica e una tendenza all'allungamento del tempo di sanguinamento rispetto alla popolazione danese presa come controllo⁴. Analizzando e confrontando le abitudini alimentari delle due popolazioni si vide che i principali componenti della dieta eschimese erano i prodotti ittici, sostanze ricche di acidi grassi poli-insaturi omega-3 che furono considerati responsabili, insieme a fattori genetici, dell'effetto protettivo nei riguardi della malattia aterosclerotica⁵.

A partire da queste importanti evidenze si sono

successivamente accumulate numerose prove scientifiche sull'effetto benefico di tali acidi grassi in prevenzione sia primaria che secondaria della malattia aterosclerotica. Tuttavia, la maggior parte dei lavori scientifici disponibili in letteratura riguardano direttamente gli acidi grassi omega-3 a catena lunga, quali l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesanoico (DHA), mentre meno studiato è il capostipite di questi acidi grassi, l'acido alfa-linolenico (ALA). Anche per l'ALA esistono numerose e significative evidenze che ne indicano un ruolo rilevante nel metabolismo lipidico ed effetti importanti sul controllo dell'omeostasi vascolare e sui meccanismi dell'aterotrombosi.

Vie metaboliche di formazione degli acidi grassi poli-insaturi

Le vie metaboliche che portano alla formazione delle due specie di acidi grassi poli-insaturi (omega-6, omega-3) sono riportate nella Figura 1.

Le due specie competono per le stesse vie metaboliche, con gli stessi complessi enzimatici (desaturasi ed elongasi) che ne trasformano i diversi composti intermedi.

Il capostipite della linea acidi grassi poli-insaturi omega-3 è, come precedentemente accennato, l'ALA, che ha la caratteristica di essere l'unico acido grasso essenziale della linea 3, poiché può essere assunto solo con la dieta e non sintetizzato dall'organismo.

Il capostipite della linea 6, invece, è l'acido linoleico (LNA), da cui si formano composti intermedi (acido gamma-linolenico, acido dihomogamma-linolenico) che portano poi alla formazione dell'acido arachidonico.

Meccanismi di azione

Gli acidi grassi poli-insaturi omega-3 esercitano una serie di effetti potenzialmente favorevoli nella prevenzione delle malattie cardiovascolari⁶. Nella Tabella I sono riassunti i principali.

Per quanto riguarda l'ALA, gli effetti più importanti possono essere suddivisi in 2 grandi gruppi: 1) effetti sull'attività elettrica del miocardio atriale e ventricolare, in particolare mediante potente soppressione delle aritmie potenzialmente letali⁷⁻⁹; 2) effetti metabolico-correlati sulla cascata degli eicosanoidi¹⁰ (diretta sulla cascata degli omega-3, inibitoria sugli eicosanoidi derivati dalla cascata degli omega-6).

L'effetto dell'ALA sulle proprietà elettriche dei car-

diomiociti atriali e ventricolari è stato dimostrato sia come effetto diretto, indipendente da altre influenze, tipo quella del sistema nervoso, sia su modelli sperimentali animali. Il più noto modello animale è quello sul cane postinfartuato al quale viene legata, dopo 4 settimane, la circonflessa e viene eseguito un test da sforzo al tapis-roulant, che, per marcata ischemia subendocardica, provoca una fibrillazione ventricolare. In questo modello, il pretrattamento con uno qualsiasi degli omega-3 (ALA, EPA o DHA) riduce di circa il 70% il rischio di fibrillazione ventricolare, pur non avendo effetto sull'ischemia e confermando il potente effetto antifibrillatorio degli omega-3 come effetto di classe e non solo degli omega-3 a catena lunga EPA e DHA ^{11, 12}.

L'ALA esercita anche importanti effetti metabolici, essenzialmente attraverso l'inibizione dell'allungamento e della desaturazione del LNA verso la cascata che porta all'acido arachidonico ¹³. L'ALA è, infatti, un potente inibitore del metabolismo degli omega-6 ¹⁴. Un adeguato consumo giornaliero di ALA devia la via metabolica verso la via dell'EPA, favorendo la produzione di metaboliti che hanno un'azione prevalentemente antiaggregante e vasodilatante (TXA₃, PGE₃, PGI₃) a discapito della produzione di eicosanoidi ad attività prevalentemente proaggregante e vasostrittorice derivati dalla linea omega-6 a partenza dall'acido arachidonico (TXA₂, PGE₂) ¹⁵.

Dove si trova l'acido alfa-linolenico?

L'ALA è poco rappresentato in natura ed è in particolare poco rappresentato nei cibi di consumo abituale.

Nella Tabella II e nella Tabella III ^{15, 16} sono rappresentati, in ordine decrescente di concentrazione per 100 g di prodotto, gli alimenti più ricchi di ALA e gli oli abitualmente utilizzati come condimenti (crudi o per cottura).

Di fatto, solo le noci (la quantità di ALA in tutta l'altra frutta secca è molto bassa), i semi di lino e la soia (e, in modeste quantità, i cavoli, in particolare il cavolo nero) contengono un quantitativo tale di ALA da poter essere utilizzati quale fonte alimentare quotidiana (Tabella II).

Gli oli che abitualmente utilizziamo sia per condire che per friggere, se si esclude l'olio di lino, che è una vera miniera di ALA con oltre 500 mg per ogni grammo, sono talmente poveri di ALA (e alcuni, in particolare gli oli di semi di girasole, arachidi, mais molto ricchi di acido linoleico, cioè di omega-6) che il loro uso, quale fonte di supplemento di ALA, è improponibile (Tabella III).

Evidenze sull'acido alfa-linolenico e malattie cardiovascolari

Le evidenze sul ruolo benefico dell'ALA nei confronti delle malattie cardiovascolari derivano da 2 tipi

di studi: 1) studi epidemiologici osservazionali e/o longitudinali; 2) studi d'intervento.

Studi epidemiologici osservazionali e/o longitudinali

Numerosi studi di ampie dimensioni condotti su diverse popolazioni hanno evidenziato con chiarezza il ruolo protettivo dell'ALA nei confronti delle malattie cardiovascolari.

Il primo studio effettuato su questo tipo di acido grasso poli-insaturo è stato il Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), il quale, nel 1992, attraverso una analisi dei dati ottenuti su 6 250 uomini seguiti per 10 anni ha documentato una riduzione significativa della mortalità per coronaropatia (P<0,04) e della mortalità totale (P<0,02) nei soggetti con più elevata assunzione di ALA con la dieta ¹⁷.

Nel 1996, in base ai dati derivanti dal follow-up di 6 anni di un ampio studio epidemiologico (Health Professionals' Study), condotto su 43 757 operatori sanitari di sesso maschile, l'ALA è risultato l'unico acido grasso in grado di proteggere dalla morte cardiaca e dall'infarto miocardico non fatale indipendentemente da altri fattori dietetici o non dietetici ¹⁸. Nelle donne i risultati dello studio prospettico su 76 283 infermiere del Nurses' Health Study hanno documentato nel 1999 una riduzione del 50% della morte cardiaca per il quintile a più elevato consumo di ALA rispetto al quintile a più basso consumo ¹⁹.

Due anni più tardi, nel 2001, uno studio su 4 406 pazienti del National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study, ha confermato che l'introito con la dieta di ALA è inversamente e significativamente correlato con il rischio di coronaropatia in entrambi i sessi ²⁰.

Ulteriori evidenze di quest'associazione tra ALA introdotto con la dieta e malattia coronarica sono state riportate nel gennaio 2005 quando è stato pubblicato lo studio sui dati relativi al follow-up di 14 anni dello studio sui medici americani, che, in precedenza, aveva già dimostrato l'associazione tra ALA e malattie cardiovascolari ²¹. Questo effetto è stato confermato anche dopo 14 anni di follow-up. Inoltre, una volta suddivisi i pazienti in 3 quintili sia riguardo all'assunzione di ALA (790 mg/die, 1 080 mg/die, 1 470 mg/die) che di EPA + DHA (70 mg/die, 250 mg/die, 560 mg/die) il maggiore consumo di ALA risultava significativamente correlato a una riduzione del rischio di eventi coronarici totali (-11%), del rischio di infarto non fatale (-12%), mentre per il maggiore consumo di EPA + DHA era documentabile una riduzione significativa della morte improvvisa. In particolare, l'effetto dell'ALA era marcatamente più evidente nei pazienti a basso consumo di EPA + DHA (riduzione del 58% del rischio di infarto miocardico non fatale, del 47% del rischio di eventi coronarici totali e del 50% del rischio di morte improvvisa). Uno studio apparso molto recentemente su un sottogruppo del National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study ha analizzato la relazione tra ALA

introdotto con la dieta e presenza di calcificazioni coronariche, indice di aterosclerosi in fase subclinica²². Su circa 2 000 soggetti è stato possibile evidenziare che un più elevato consumo di ALA con la dieta era significativamente correlato a una riduzione del rischio di avere lesioni coronariche in fase precoce (OR: 0,35; IC95% 0,22-0,55; P<0,0001).

Studi di intervento

Mentre i dati di tipo epidemiologico sul beneficio fra consumo di ALA e riduzione degli eventi cardiovascolari sono ormai numerosi e coinvolgono decine di migliaia di pazienti seguiti per molti anni, più limitati sono gli studi che hanno valutato l'effetto della somministrazione di ALA nei pazienti con malattia cardiovascolare. I maggiori studi sono il Lyon Heart Study^{23, 24} e l'Indian Experiment of Infarct Survival-4²⁵.

Nello Studio di Lione è stato valutato l'effetto della somministrazione di ALA associato a una dieta cosiddetta mediterranea in una popolazione di pazienti con precedente infarto del miocardio. Lo studio ha coinvolto 605 pazienti con infarto avvenuto entro 6 mesi dall'arruolamento (età media: 53 anni; 90% di sesso maschile). Al gruppo sperimentale (302 pazienti) e al gruppo di controllo (303 pazienti) sono stati dati i seguenti consigli alimentari (dieta cosiddetta mediterranea): aumento del consumo di pesce, pane, verdure, frutta, sostituzione della carne rossa, salumi e insaccati con pollo e pollami, olio di oliva quale unico olio di condimento, consumo di vino ai pasti regolare ma modesto, sostituzione del burro con una margarina fornita dagli Autori ricca di alfa-linolenico (4,8% di ALA per 100 g di prodotto) e di oleico (48%). Il gruppo di controllo ha, invece, seguito una cosiddetta dieta prudente²⁶. A distanza di 27 mesi si è registrata una marcata riduzione della mortalità cardiovascolare, di circa il 76% (RR: 0,24; IC95% 0,07-0,85; P=0,02). Analizzando l'end-point composito di morte cardiovascolare + infarto non fatale la riduzione era di circa il 73% (RR: 0,27; IC95% 0,12-0,59; P<0,01). Anche la mortalità totale è risultata ridotta del 70% (RR: 0,30; IC95% 0,11-0,82; P=0,02). Una riduzione analoga si è registrata per gli end-point secondari (nuove procedure di rivascolarizzazione, angina, episodi tromboembolici).

Dopo la prima analisi a 27 mesi, lo studio è stato aperto consentendo anche ai pazienti del gruppo di controllo di beneficiare degli stessi provvedimenti del gruppo sperimentale e, alla fine, lo studio è stato concluso con una relazione finale a 46 mesi che ha documentato come il beneficio iniziale si fosse mantenuto nel gruppo sperimentale con una riduzione degli end-point principali intorno al 70% (morti cardiache: RR: 0,35; IC95% 0,15-0,83; P=0,01; morti cardiache + infarto non fatale: RR 0,28, IC95% 0,15-0,53; P<0,0001).

Nello studio indiano è stato valutato, sulla base dei dati di confronto fra quantità di ALA e di omega-3 a catena lunga nelle diete indiane²⁷, l'effetto a un

anno della somministrazione di olio di pesce (EPA 1,08 g/die) o di olio di mostarda (ALA 2,9 g/die) contro placebo in pazienti ricoverati per sospetto infarto miocardico (122 nel gruppo olio di pesce, 120 nel gruppo olio di mostarda, 118 nel gruppo placebo). La somministrazione è iniziata entro le 18 h dal ricovero. Dopo un anno si sono registrati meno eventi cardiaci totali nel gruppo olio di pesce e olio di mostarda rispetto al placebo (rispettivamente 24,5% e 28% contro 34,7%; P<0,01). Gli infarti non fatali erano ugualmente ridotti nel gruppo olio di pesce (13%) e nel gruppo olio di mostarda (15%) nei confronti del placebo (25,4% con P<0,05). Le morti cardiache totali, invece, non erano significativamente ridotte nel gruppo olio di mostarda, mentre nel gruppo olio di pesce si erano verificate meno morti per causa cardiaca rispetto al placebo (11,4% vs 22%, P<0,05).

Altri dati a favore di un effetto protettivo dell'ALA sulle malattie cardiovascolari ci vengono dallo Studio Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) nel quale 124 uomini e 158 donne hanno utilizzato una margarina ricca di ALA (6 g/die) o di LNA (1 g/die di ALA)²⁸. Sono stati valutati alcuni parametri di rischio per cardiopatia ischemica (colesterolo totale, colesterolo HDL, fibrinogeno, etc...) ed è stato possibile dimostrare che, con la dieta ricca in ALA, vi era una riduzione consistente del rischio cardiovascolare calcolato mediante le carte del rischio derivanti dallo studio di Framingham.

Analogamente, una chiara riduzione sugli eventi cardiovascolari è stata documentata con un elevato consumo di noci^{29, 30}. Da una recente rassegna pubblicata nel 2002 è stata riportata una chiara dimostrazione dell'effetto di riduzione della mortalità cardiovascolare con il consumo regolare di noci su una popolazione di migliaia di pazienti seguiti per molti anni³¹. Un contributo alla comprensione degli effetti favorevoli delle noci deriva da un effetto positivo sulla funzione endoteliale³² e da una recente dimostrazione di un potente effetto di riduzione della sindrome metabolica (sindrome a elevato rischio di eventi cardiovascolari) con la dieta mediterranea arricchita con 20-25 g/die di noci³³.

Raccomandazioni sull'introduzione di acido alfa-linolenico con la dieta

In seguito a queste evidenze scientifiche, l'interesse dei più importanti organismi scientifici si è indirizzato negli ultimi anni verso l'attuazione di linee guida e indicazioni nutrizionali per la prevenzione della malattia cardiovascolari attraverso una corretta alimentazione.

Per quanto riguarda i quantitativi giornalieri raccomandati di acidi grassi poli-insaturi, nel 1999 sono state pubblicate le prime linee guida per gli adulti, che hanno riportato, per una dieta di 2 000 calorie, un

quantitativo giornaliero di ALA di circa 2,2 g/die (cioè circa 1,5 g in più di quanto abitualmente venga introdotto con le diete consumate nelle nostre tavole) ³⁴.

La stessa indicazione viene data, successivamente, nel 2003 dalle Linee Guida della Società Europea di Cardiologia per i pazienti con un pregresso infarto del miocardio ³⁵.

L'assunzione di 1 g/die di acidi grassi poli-insaturi omega-3, infatti, è stata inserita come parte integrante della terapia nel postinfarto, in classe I con evidenza di tipo B.

Più recentemente, l'American Heart Association, nelle sue raccomandazioni per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nella popolazione generale ha riportato un quantitativo giornaliero raccomandato di ALA di 2-3 g/die ³⁶.

Com'è possibile nella pratica aumentare l'apporto dietetico giornaliero di acido alfa-linolenico?

Di fatto, dall'analisi delle tavole di composizione degli alimenti e degli oli alimentari, poche sono le possibilità per assicurarsi la quantità giornaliera sufficiente di ALA (tant'è che, nelle raccomandazioni dell'American Heart Association, tolte le noci, che possono essere facilmente utilizzabili per le nostre abitudini alimentari, gli altri elementi consigliati, semi di lino, olio di lino o di soia, olio di canola, sono prodotti di fatto totalmente assenti dalle nostre tavole). In pratica, è possibile ottenere un supplemento giornaliero adeguato di ALA con 15-20 g di noci cioè 2-3 noci (molto ricche, però, anche di LNA, con un rapporto, pertanto, omega-6/omega-3 non molto favorevole, di circa 5-6:1 cioè un rapporto che non normalizza questo importante rapporto nella dieta *in toto*).

Conclusioni

Negli ultimi anni si sono accumulate prove incontrovertibili sull'effetto benefico degli omega-3 nella prevenzione e nella cura delle malattie cardiovascolari. I dati disponibili indicano che l'effetto protettivo degli omega-3 a catena lunga, EPA e DHA ai bassi dosaggi usati in prevenzione secondaria (e anche del regolare consumo alimentare di pesce in prevenzione primaria) sia per lo più legato agli effetti sul miocardio ischemico e non a un effetto sui lipidi plasmatici e sull'emostasi (che, invece, sono profondamente influenzati dagli elevati dosaggi).

In altre parole, con l'EPA e il DHA usato a bassi dosaggi in prevenzione secondaria e con il regolare consumo di pesce in prevenzione primaria vi sono solo modesti effetti sulla progressione delle lesioni vascolari aterosclerotiche. Questo spiegherebbe i risultati favorevoli del moderato consumo di pesce sulla mortalità cardiovascolare ma non sugli eventi non fatali, sia in studi di tipo epidemiologico che nei trial

di intervento effettuati in pazienti postinfartuati, confermando l'ipotesi che si tratti per lo più di risultati secondari a un potente effetto antiaritmico di EPA e DHA. Al contrario, l'ALA può avere un effetto protettivo attraverso meccanismi diversi da quello antiaritmico. Infatti, in aggiunta al suo effetto antiaritmico diretto, l'ALA inibisce l'allungamento e la desaturazione dell'ALA in acido arachidonico. Poiché l'acido arachidonico gioca un ruolo cruciale nei processi infiammatori, modificando la sua concentrazione nel sangue e nelle membrane cellulari, esso può influire profondamente nello sviluppo e nella severità delle malattie eicosanoidi-correlate, comprese le complicanze aterosclerotiche. Questo spiegherebbe sia i dati epidemiologici che i risultati dei trial di intervento su un effetto benefico dell'ALA non solo nella riduzione della mortalità cardiovascolare ma anche sugli eventi non fatali.

In conclusione, i dati presenti in letteratura e le recenti raccomandazioni della Società Americana di Cardiologia ³⁶, ci indicano, quindi, oggi, di consigliare il consumo di questi acidi grassi sia alla popolazione generale in prevenzione primaria, che ai pazienti con pregresso infarto del miocardio (Tabella IV).

Riassunto

Nel corso degli ultimi decenni numerosi studi hanno dimostrato con chiarezza l'effetto benefico degli acidi grassi poli-insaturi nei confronti delle malattie cardiovascolari. Tuttavia, la maggior parte dei lavori scientifici disponibili in letteratura riguardano direttamente gli acidi grassi omega-3 a catena lunga, quali l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA), mentre meno studiato, anche se di non minore importanza, è il capostipite di questi acidi grassi, l'acido alfa-linolenico (ALA).

L'ALA possiede un effetto protettivo per la malattia aterosclerotica attraverso meccanismi diversi da quello antiaritmico. L'ALA è, infatti, un potente inibitore della via metabolica che porta alla formazione degli acidi grassi poli-insaturi omega-6. Un adeguato consumo giornaliero di ALA devia la via metabolica verso la via dell'EPA, favorendo la produzione di metaboliti ad azione prevalentemente antiaggregante e vasodilatante a discapito della produzione di eicosanoidi ad attività prevalentemente proaggregante e vasocostrittiva derivati dalla linea omega-6 a partenza dall'acido arachidonico.

Numerosi studi su ampie e diverse popolazioni hanno evidenziato con chiarezza il ruolo protettivo dell'ALA nei confronti delle malattie cardiovascolari, per la riduzione dell'incidenza di eventi coronarici fatali e non. Sulla base di tali risultati le più importanti società scientifiche raccomandano l'introduzione di cibi ricchi in ALA come strumento preventivo nei confronti della malattia aterosclerotica.

Parole chiave: Acido alfa-linolenico - Acidi grassi poli-insaturi omega-3 - Malattie cardiovascolari.