



LYL

Love Your Life – Guide

OMEGA-3

Dalla biochimica alla clinica

Biologia, metabolismo, evidenze cliniche
e qualità della supplementazione



CUORE
FUNZIONE
CARDIOVASCOLARE



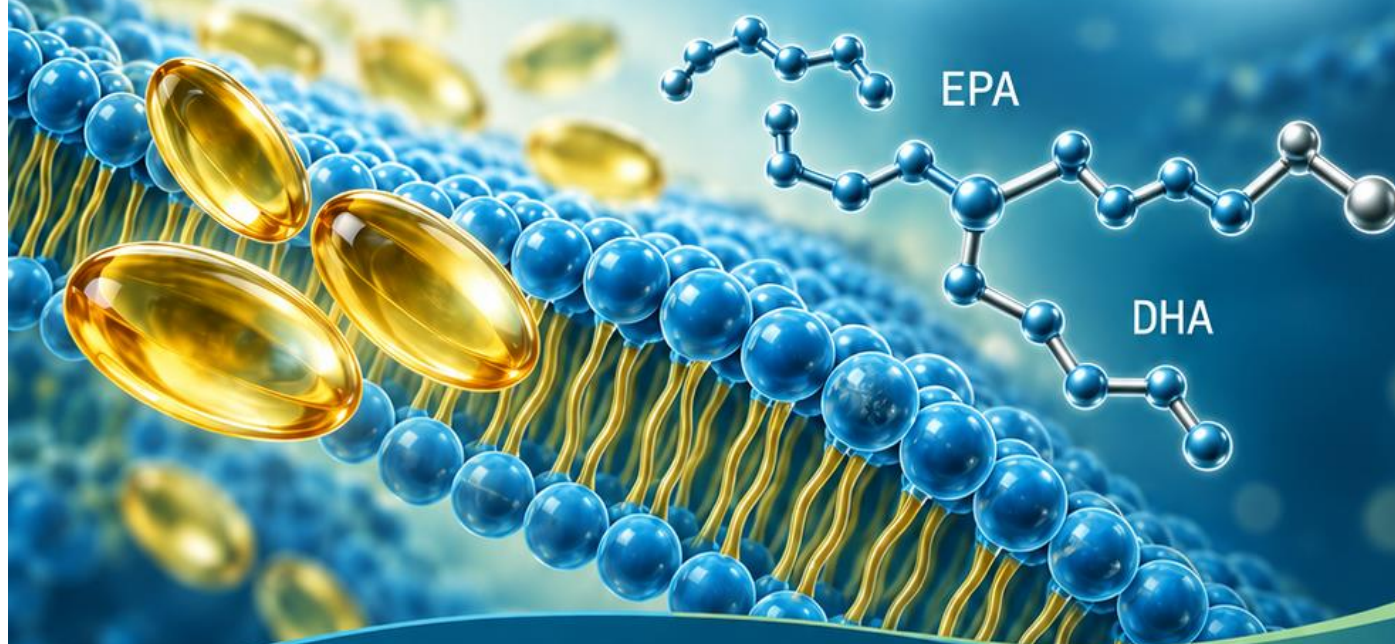
CERVELLO
FUNZIONE
COGNITIVA



RETINA
SALUTE
VISIVA



SISTEMA NERVOSO
NEUROPROTEZIONE
E BENESSERE



Giovanni Chetta

OMEGA-3

Dalla biochimica alla clinica

Biologia, metabolismo, evidenze cliniche e qualità della supplementazione

Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico

Le Guide Love Your Life

Sommario

Introduzione - Perché serve un volume specifico sugli omega-3	4
Omega-3 e medicina del terreno	4
Guida alla lettura.....	4
1. Acidi grassi polinsaturi: struttura, membrane e segnalazione	5
2. Le vie endogene omega-3 e omega-6.....	5
3. Insulina, metabolismo glucidico e desaturasi	7
4. Acido arachidonico: perché non è il 'cattivo' della storia	8
5. Dalla risposta infiammatoria alla risoluzione.....	8
6. EPA e DHA: simili per origine, diversi per funzione	9
6.1 Quanto DHA e quanto EPA? Perché non esiste un rapporto universale	9
6.2 DPA: il terzo omega-3 a lunga catena	10
7. Fonti alimentari e conversione dell'ALA	11
ALA, EPA e DHA: perché la conversione endogena non basta sempre	12
7.1 Fonti alimentari: quantità reali, cottura e conservazione	13
8. Come leggere gli studi sugli omega-3	14
9. Sistema cardiovascolare: che cosa è davvero dimostrato	14
9.1 Circolazione venosa, stasi, flebite e sistema linfatico.....	15
10. Cervello, cognizione e neurodegenerazione.....	16
11. Retina, nervo ottico e superficie oculare	16
12. Psichiatria: depressione, ansia, disturbo bipolare, ADHD e schizofrenia	17
13. Infiammazione, autoimmunità e apparato muscolo-scheletrico	18
14. Metabolismo, trigliceridi, fegato e composizione corporea.....	18
15. Gravidanza, sviluppo fetale, lattazione e infanzia	19
16. Dosi: una quantità diversa per ogni obiettivo	19
17. Omega-3 Index e biomarcatori	20
18. Pesce, microalghe e krill: fonti e forme chimiche.....	21
18.1 Olio di krill e ossidazione: vantaggio reale, non protezione assoluta.....	21
19. Ossidazione: il punto debole dei PUFA	22
19.1 Antiossidanti e omega-3: quando l'associazione è realmente utile	23
19.2 Che cosa accade se si assume un olio già ossidato?	24
20. Contaminanti, metalli pesanti e sicurezza	25
20.1 Sanguinamento, farmaci antitrombotici e interventi chirurgici	25
21. Come scegliere, controllare e conservare un omega-3	25
Il test sensoriale domestico	26

Tabella pratica finale.....	27
Conclusioni	27
Appendice A - Matrice delle evidenze cliniche	28
Appendice B - Glossario essenziale.....	29
Bibliografia	31
L'Autore.....	35
Copyright e note legali	35

Introduzione - Perché serve un volume specifico sugli omega-3

Gli omega-3 sono entrati stabilmente nella prevenzione, nella nutrizione clinica e nella nutraceutica. La loro diffusione ha però favorito una semplificazione eccessiva: ALA, EPA e DHA vengono spesso trattati come se fossero intercambiabili, mentre metabolismo e studi clinici mostrano differenze sostanziali. Una modifica di un biomarcatore non coincide necessariamente con un beneficio clinico; allo stesso modo, un risultato ottenuto in una popolazione selezionata non può essere esteso automaticamente a persone sane o a condizioni differenti.

Il percorso del volume parte da una domanda semplice: che cosa sappiamo davvero? Prima vengono ricostruite le vie metaboliche dei PUFA; poi vengono esaminati EPA, DHA e acido arachidonico nelle membrane e nella segnalazione; infine vengono confrontate le evidenze cliniche nei diversi ambiti di impiego. Il meccanismo biologico viene sempre distinto dalla prova terapeutica, perché una plausibilità biochimica non dimostra da sola l'efficacia e un trial negativo non annulla il ruolo fisiologico della molecola.

Omega-3 e medicina del terreno

Il significato clinico degli omega-3 non può essere separato dal terreno biologico nel quale vengono utilizzati. Alimentazione, equilibrio glicemico-insulinico, composizione delle membrane, stato redox, infiammazione, attività fisica, sonno, ritmi circadiani, microbiota e assetto metabolico condizionano la risposta dell'organismo. EPA e DHA acquistano quindi maggiore coerenza quando vengono inseriti in un programma integrato di medicina del terreno, costruito sulle caratteristiche della persona e sugli obiettivi reali dell'intervento. Considerarli come molecole isolate da somministrare, senza correggere i fattori che ne condizionano l'impiego fisiologico, riduce un sistema complesso a una logica troppo semplice.

La qualità del prodotto costituisce l'altro asse del volume. Gli omega-3 sono altamente insaturi e quindi sensibili a ossigeno, luce, calore e conservazione; provenienza, forma chimica, processo produttivo e confezionamento possono cambiare in modo rilevante ciò che il consumatore assume realmente. Per questo motivo vengono approfonditi PV, p-AV, TOTOX, contaminanti, tracciabilità e controllo sensoriale.

Guida alla lettura

- I capitoli 1-8 costruiscono la base biochimica e spiegano le vie omega-3 e omega-6.
- I capitoli 9-16 analizzano gli impieghi clinici, riportando formulazioni, dosi e risultati dei principali studi.
- I capitoli 17-21 affrontano biomarcatori, fonti, qualità, ossidazione, contaminanti e criteri pratici di scelta.
- Le dosi riportate descrivono quelle studiate e non sostituiscono la valutazione individuale, soprattutto in presenza di terapie antitrombotiche, disturbi del ritmo, gravidanza o patologie complesse.

In sintesi

Il termine omega-3 identifica una famiglia di acidi grassi e non una singola sostanza. La correttezza dell'indicazione dipende dalla molecola, dalla dose, dalla forma chimica, dal contesto clinico e dalla qualità del prodotto.

1. Acidi grassi polinsaturi: struttura, membrane e segnalazione

Gli acidi grassi polinsaturi, o PUFA, contengono più doppi legami nella catena carboniosa. La posizione del primo doppio legame rispetto all'estremità metilica definisce la famiglia omega-3 oppure omega-6. L'organismo umano non può introdurre alcuni doppi legami oltre specifiche posizioni e deve quindi ricevere con la dieta i precursori essenziali: acido alfa-linolenico, ALA, per la famiglia omega-3 e acido linoleico, LA, per la famiglia omega-6.

La funzione dei PUFA non coincide con la produzione di energia. EPA, DHA, DPA, acido arachidonico e i loro precursori entrano nei fosfolipidi di membrana, modificano proprietà fisiche del doppio strato lipidico e costituiscono riserve di mediatori. Le fosfolipasi possono liberarli dalla membrana quando la cellula riceve un segnale; le ciclossigenasi, le lipossigenasi e altri sistemi enzimatici trasformano poi questi substrati in molecole bioattive.

Il DHA svolge un ruolo strutturale particolarmente rilevante nelle membrane neuronali, nelle sinapsi e nei fotorecettori. L'EPA è meno abbondante nei fosfolipidi cerebrali ma rappresenta un importante precursore di eicosanoidi e resolvine della serie E. L'acido arachidonico è a sua volta un componente fisiologico essenziale delle membrane e non può essere ridotto al solo concetto di 'molecola pro-infiammatoria'.

Molecola	Famiglia	Fonte/precursore	Ruolo prevalente
ALA, 18:3 n-3	Omega-3	Semi e oli vegetali	Precursore essenziale; conversione modesta verso EPA e particolarmente limitata verso DHA
EPA, 20:5 n-3	Omega-3	Pesce, alghe; sintesi da ALA	Eicosanoidi meno trombogenici; resolvine E; modulazione dei trigliceridi
DPA, 22:5 n-3	Omega-3	Pesce; intermedio metabolico	Riserva/intermedio tra EPA e DHA; ruolo ancora in definizione
DHA, 22:6 n-3	Omega-3	Pesce e microalghe	Membrane neuronali e retiniche; resolvine D, protectine, maresine
LA, 18:2 n-6	Omega-6	Oli vegetali, semi	Precursore essenziale della via omega-6
AA, 20:4 n-6	Omega-6	Sintesi da LA; alimenti animali	Membrane, eicosanoidi, endocannabinoidi, risposta immunitaria e riparativa

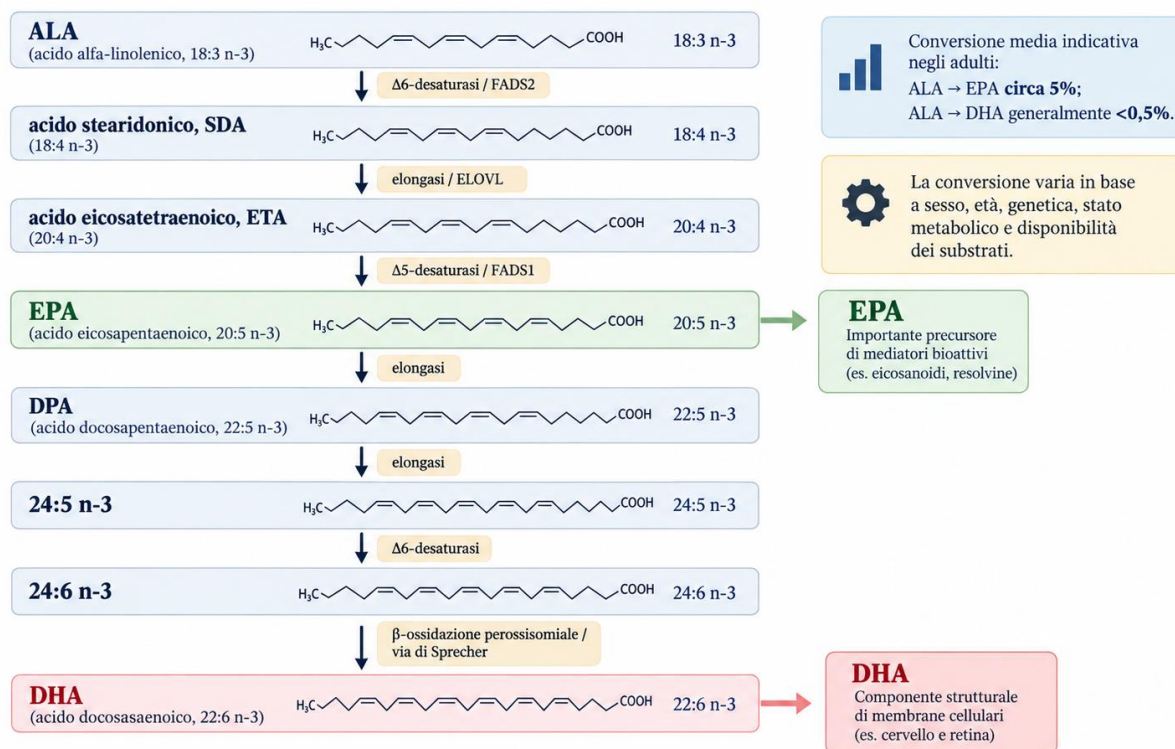
2. Le vie endogene omega-3 e omega-6

Le famiglie omega-3 e omega-6 seguono vie metaboliche parallele e utilizzano in parte gli stessi sistemi di desaturazione e allungamento. La competizione tra le due famiglie esiste ma non funziona come un interruttore binario. Disponibilità dei substrati, FADS1, FADS2, elongasi ELOVL, genetica, età, stato ormonale e contesto metabolico determinano insieme il flusso della via.

La via omega-3 parte dall'ALA e procede attraverso acido stearidonico, intermedi allungati, EPA e DPA. La sintesi di DHA richiede ulteriori passaggi di elongazione e desaturazione e coinvolge anche il perossisoma attraverso la via di Sprecher. Nell'uomo la conversione dell'ALA verso EPA è limitata

e quella verso DHA è generalmente ancora più bassa; per questo motivo un apporto elevato di ALA non equivale automaticamente a un apporto diretto di DHA.

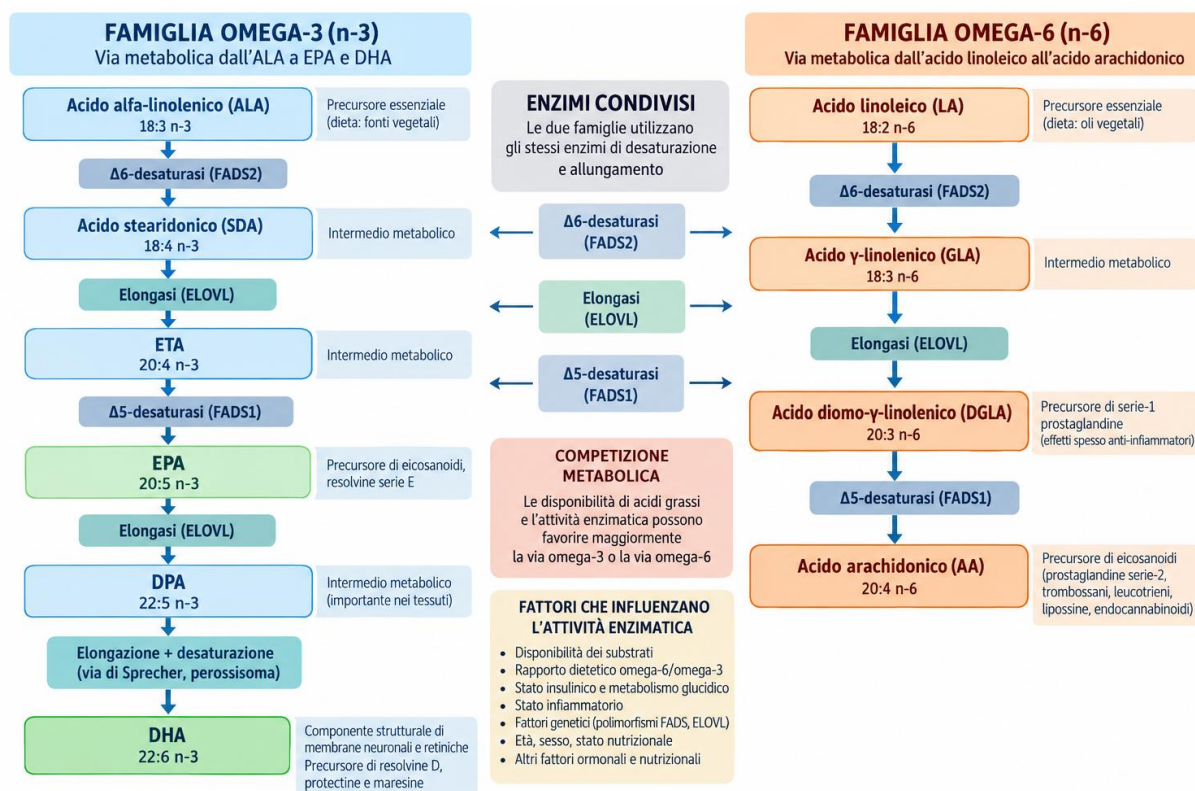
Conversione endogena dell'ALA in EPA e DHA



Schema semplificato delle principali tappe metaboliche della via omega-3.

Schema semplificato della conversione endogena dell'ALA in EPA e DHA. La conversione verso EPA è mediamente modesta, mentre quella verso DHA è generalmente molto più bassa e meno prevedibile.

La via omega-6 parte dall'acido linoleico e forma GLA, DGLA e infine acido arachidonico. Il DGLA non rappresenta soltanto una tappa di passaggio, perché può generare mediatori con profilo biologico differente rispetto ai derivati dell'AA. La composizione finale delle membrane dipende quindi dall'intero equilibrio metabolico e non dal solo rapporto dietetico tra omega-6 e omega-3.



Vie metaboliche principali delle famiglie omega-3 e omega-6. Le due famiglie condividono desaturasi ed elongasi e rispondono alla disponibilità dei substrati, alla regolazione metabolica e alla variabilità genetica.

Genetica e conversione

Le varianti dei geni FADS ed ELOVL contribuiscono alla variabilità interindividuale delle concentrazioni di EPA e DHA. Una review del 2024 ha confermato che i polimorfismi di questi sistemi possono modificare il profilo circolante degli omega-3; l'effetto non è però identico in tutte le popolazioni e non giustifica, da solo, una prescrizione genetica standardizzata.

3. Insulina, metabolismo glucidico e desaturasi

L'affermazione secondo cui l'insulina «spinge» automaticamente la via omega-6 verso l'acido arachidonico contiene un nucleo corretto ma è troppo semplice. Uno studio umano con traccianti deuterati, cioè molecole contenenti deuterio stabile e non radioattivo, ha mostrato che la conversione del DGLA in acido arachidonico dipende dalla delta-5-desaturasi; nei soggetti insulinopenici la conversione risultava ridotta e il trattamento insulinico la riportava verso valori più simili a quelli dei controlli. L'insulina regola quindi l'enzima ma questo risultato non dimostra che ogni iperinsulinemia determini necessariamente un eccesso patologico di acido arachidonico.

Nella sindrome metabolica e nell'insulino-resistenza entrano in gioco anche SREBP-1c, lipogenesi de novo, disponibilità dei substrati, attività epatica, stato infiammatorio e composizione della dieta. L'insulina rappresenta quindi un elemento della rete regolatoria, non l'unico comando della cascata. Un consumo cronico elevato di carboidrati raffinati può contribuire a un ambiente metabolico sfavorevole, mentre il contenuto di acido arachidonico nelle membrane continua a dipendere da numerosi fattori.

Una risposta insulinica meglio controllata, l'attività fisica regolare e un'alimentazione poco processata modificano l'intero contesto metabolico nel quale operano le desaturasi. Questi interventi hanno una base più solida del tentativo di governare una singola via enzimatica attraverso un nutraceutico isolato.

Resveratrolo: che cosa possiamo dire

Il resveratrolo modula in modelli sperimentali COX, lipossigenasi, NF-kB, sirtuine e altre vie coinvolte nella risposta infiammatoria. Le evidenze cliniche non dimostrano però uno 'switch' diretto e prevedibile dalla via dell'acido arachidonico verso la via omega-3. Nel volume il resveratrolo viene quindi presentato come modulatore di segnali redox e infiammatori, non come correttore dimostrato del rapporto AA/EPA.

4. Acido arachidonico: perché non è il 'cattivo' della storia

L'acido arachidonico viene spesso descritto come un nutriente da ridurre perché può generare prostaglandine, trombossani e leucotrieni coinvolti nell'infiammazione. Questa rappresentazione è incompleta. L'AA è un normale costituente delle membrane cellulari e contribuisce alla segnalazione nervosa, alla risposta immunitaria, all'emostasi, alla crescita, alla riparazione tissutale e alla sintesi di endocannabinoidi.

I mediatori derivati dall'AA hanno effetti differenti. Alcuni amplificano vasodilatazione, dolore, febbre, aggregazione piastrinica o chemiotassi; altri partecipano alla regolazione e alla risoluzione. Le lipossine, a esempio, derivano dall'AA e possiedono funzioni pro-risolutive. La fisiologia richiede quindi un'attivazione appropriata e una terminazione appropriata della risposta, non l'assenza di acido arachidonico.

Una revisione sistematica di trial randomizzati pubblicata nel 2019 non ha rilevato un peggioramento coerente di lipidi, aggregazione, coagulazione, immunità o marker infiammatori con aumenti dell'apporto di AA fino a circa 1-1,5 g/die negli adulti studiati. Il dato non autorizza una supplementazione indiscriminata ma contraddice l'equazione automatica 'AA = infiammazione patologica'.

In sintesi

L'acido arachidonico è fisiologico e necessario. Il problema clinico riguarda la regolazione della cascata, la composizione delle membrane, il contesto metabolico e la capacità di risolvere la risposta infiammatoria.

5. Dalla risposta infiammatoria alla risoluzione

L'infiammazione acuta è una risposta coordinata. La cellula modifica il traffico dei PUFA di membrana e produce mediatori che regolano flusso ematico, permeabilità, dolore, reclutamento immunitario e successiva risoluzione. EPA e DHA possono modificare il repertorio dei mediatori disponibili senza rendere l'organismo 'antinfiammatorio' in senso assoluto.

L'EPA genera eicosanoidi diversi da quelli prodotti a partire dall'AA e costituisce il precursore delle resolvine della serie E. Il DHA genera resolvine della serie D, protectine e maresine. Questi mediatori specializzati della risoluzione favoriscono il ritorno all'omeostasi, limitano il reclutamento persistente di cellule infiammatorie e promuovono processi di riparazione. L'effetto dipende però dalla disponibilità tissutale del substrato e dall'attività enzimatica.

La dieta, il sonno, l'attività fisica, l'adiposità viscerale e il controllo metabolico modificano lo stesso terreno biologico nel quale agiscono i PUFA. Una capsula non può compensare completamente un ambiente pro-infiammatorio sostenuto da fumo, sedentarietà, iperglicemia persistente e alimentazione fortemente processata.

6. EPA e DHA: simili per origine, diversi per funzione

Aspetto	EPA	DHA
Struttura	20 atomi di carbonio, 5 doppi legami	22 atomi di carbonio, 6 doppi legami
Presenza nel SNC	Bassa rispetto al DHA; turnover rapido	Molto elevata nelle membrane neuronali e sinaptiche
Retina	Presente ma non dominante	Altamente concentrato nei fotorecettori
Mediatori	Resolvine serie E; eicosanoidi derivati da EPA	Resolvine serie D, protectine, maresine
Trigliceridi	Efficace ad alte dosi	Contribuisce alla riduzione dei TG; alcune formulazioni EPA+DHA possono aumentare LDL nei TG molto elevati
Evidenza CV sugli eventi	Molto forte per icosapent ethyl 4 g/die in pazienti selezionati	Nessuna prova equivalente per DHA isolato o per comuni miscele EPA+DHA
Psichiatria	Segnali più consistenti nella depressione con formulazioni EPA-predominanti	Ruolo strutturale importante; efficacia terapeutica variabile

La diversa distribuzione tissutale impedisce di applicare lo stesso rapporto EPA:DHA a ogni obiettivo. Nel rischio cardiovascolare residuo con trigliceridi elevati la prova più robusta riguarda EPA puro sotto forma di icosapent ethyl; nella retina e nelle membrane neuronali il DHA possiede invece un ruolo strutturale specifico. Questa distinzione riguarda la funzione e l'evidenza clinica, non una graduatoria generale di importanza tra le due molecole.

La formulazione va scelta in funzione del bersaglio e non sulla base di un rapporto EPA:DHA prestabilito. L'etichetta deve riportare i milligrammi effettivi di EPA e DHA, perché la quantità totale di olio di pesce non indica la dose biologicamente rilevante dei due acidi grassi.

6.1 Quanto DHA e quanto EPA? Perché non esiste un rapporto universale

La difficoltà di convertire l'ALA fino al DHA ha una conseguenza pratica spesso trascurata. Se l'obiettivo è assicurare una disponibilità adeguata di omega-3 a lunga catena, affidarsi soltanto all'ALA produce un risultato poco prevedibile; EPA e DHA preformati superano questo limite, mentre il DHA merita una quota sostanziale perché rappresenta il punto più difficile da raggiungere attraverso la sintesi endogena.

Ciò non significa che l'organismo necessiti sempre di più DHA che EPA. Concentrazione tissutale, velocità di utilizzo e dose capace di produrre un effetto clinico sono grandezze diverse. Il DHA è molto rappresentato nelle membrane neuronali e retiniche ed è trattenuto e riciclato con efficienza; l'EPA possiede un turnover più rapido e partecipa in modo rilevante alla produzione di mediatori

lipidici. La maggiore presenza tissutale del DHA non può quindi essere trasformata direttamente in un maggiore fabbisogno giornaliero.

Non è stato definito un rapporto EPA:DHA universalmente ottimale. La consuetudine di proporre rapporti 2:1 o 3:1 a favore dell'EPA non costituisce una regola fisiologica generale. Una meta-analisi pubblicata nel 2026, comprendente 96 trial, ha rilevato risposte differenti dei vari rapporti sui profili ematici e sui marker infiammatori; le formulazioni con EPA:DHA inferiore a 1 quindi con prevalenza di DHA, hanno mostrato le maggiori riduzioni di alcune citochine, mentre rapporti almeno pari a 1 hanno modificato maggiormente il rapporto EPA:DHA ematico e l'acido arachidonico. Si tratta soprattutto di biomarcatori: questi risultati non dimostrano la superiorità clinica di un rapporto unico per tutte le persone.

In assenza di un obiettivo clinico specifico, il DHA non deve essere relegato automaticamente a una quota minoritaria. Una formulazione che contenga entrambi gli acidi grassi e assegni al DHA una quota sostanziale, fino a poter essere equilibrata o moderatamente DHA-prevalente, è biochimicamente coerente quando lo scopo è sostenere lo stato generale degli omega-3 a lunga catena. La scelta cambia davanti a un bersaglio preciso: retina, sistema nervoso e sviluppo indirizzano maggiormente verso il DHA; nella depressione maggiore i dati sono più favorevoli per formulazioni EPA-predominanti; nella riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti selezionati con trigliceridi elevati l'evidenza riguarda EPA puro sotto forma di icosapent ethyl.

Situazione	Criterio più razionale	Nota
Mantenimento generale	EPA e DHA entrambi; DHA non relegato automaticamente a quota minoritaria	Non esiste un rapporto universalmente dimostrato; formulazioni equilibrate o moderatamente DHA-prevalenti sono fisiologicamente plausibili.
Retina, cervello, sviluppo	DHA prevalente	Il DHA svolge un ruolo strutturale specifico e la sua produzione endogena da ALA è particolarmente limitata.
Depressione maggiore	EPA prevalente	I dati clinici più consistenti riguardano formulazioni EPA-predominanti come trattamento aggiuntivo.
Rischio cardiovascolare residuo con TG elevati	EPA puro, quando indicato clinicamente	La prova sugli eventi riguarda icosapent ethyl 4 g/die in pazienti selezionati; non è trasferibile a qualunque miscela EPA+DHA.

6.2 DPA: il terzo omega-3 a lunga catena

L'acido docosapentaenoico n-3 (DPA, 22:5 n-3) non è soltanto una tappa intermedia tra EPA e DHA. Deriva soprattutto dall'elongazione dell'EPA, può essere incorporato nei fosfolipidi e costituisce il precursore di mediatori specializzati della risoluzione. La retroconversione del DPA verso EPA è documentata, mentre la trasformazione verso DHA appare limitata; il DPA può quindi funzionare come un pool metabolico dinamico senza essere un semplice deposito di DHA.

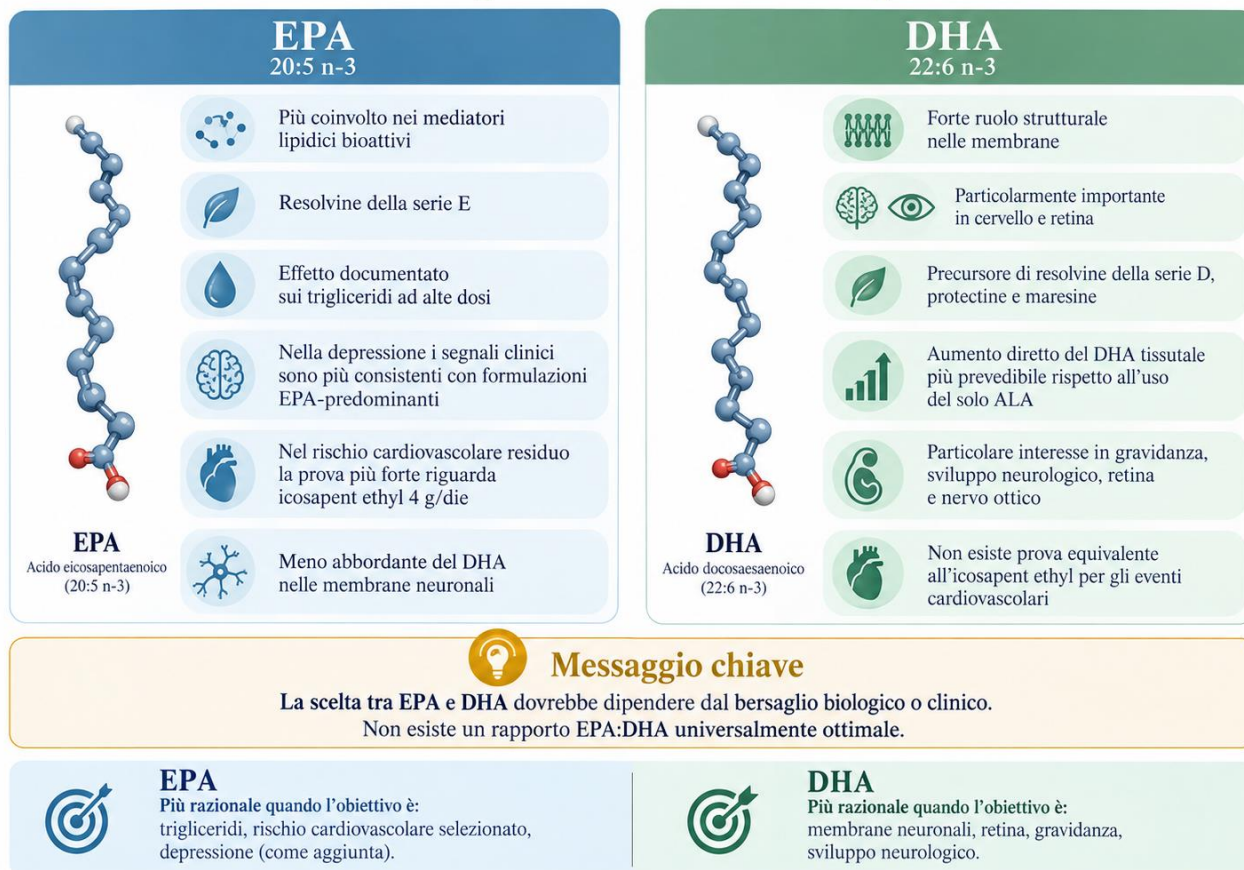
Gli studi sperimentali suggeriscono effetti su aggregazione piastrinica, funzione endoteliale, metabolismo lipidico e risoluzione dell'infiammazione. I dati clinici restano però molto più scarsi rispetto a EPA e DHA: le preparazioni di DPA puro sono state studiate nell'uomo soltanto in pochi trial, generalmente nell'ordine di 1-2 g/die. Non esiste quindi al momento, una dose terapeutica validata né un'indicazione clinica specifica per il DPA.

Anche l'Omega-3 Index continua a essere definito come EPA+DHA eritrocitari. L'aggiunta del DPA non ha dimostrato di migliorare in modo sufficiente la capacità predittiva del biomarcatore. Il DPA

merita quindi attenzione biologica ma non va ancora posto sullo stesso piano di EPA e DHA per quantità di evidenza clinica.

7. Fonti alimentari e conversione dell'ALA

EPA e DHA: perché non sono equivalenti



Confronto schematico tra EPA e DHA. Le due molecole condividono l'origine nella famiglia omega-3 ma differiscono per distribuzione tissutale, mediatori derivati e ambiti nei quali l'evidenza clinica appare più favorevole.

L'ALA si trova soprattutto in semi di lino, chia, noci, colza e relativi oli. Questi alimenti hanno valore nutrizionale anche indipendentemente dalla conversione in EPA e DHA, perché apportano fibre, micronutrienti e composti bioattivi. La conversione endogena dell'ALA non è però sufficiente per considerare equivalenti una porzione di semi e una fonte diretta di DHA.

Pesci grassi e alcune specie marine rappresentano fonti alimentari di EPA e DHA. Le microalghe costituiscono la fonte primaria nella catena trofica e possono essere utilizzate direttamente per produrre oli ricchi di DHA e, nelle formulazioni moderne, anche di EPA. Il krill apporta EPA e DHA soprattutto associati a fosfolipidi e contiene naturalmente astaxantina ma fornisce spesso una quantità assoluta di EPA+DHA più bassa per capsula rispetto agli oli concentrati di pesce o algali.

La frequenza di consumo di pesce deve essere valutata insieme alla specie, alla sostenibilità e al profilo dei contaminanti. La supplementazione non sostituisce la qualità complessiva della dieta; può però essere utile quando l'apporto alimentare è insufficiente oppure quando una dose terapeutica non è raggiungibile con i soli alimenti.

ALA, EPA e DHA: perché la conversione endogena non basta sempre

L'acido alfa-linolenico (ALA) possiede un valore nutrizionale proprio e non va considerato soltanto come materia prima per la sintesi di EPA e DHA. Le fonti vegetali che lo contengono contribuiscono alla qualità complessiva della dieta e l'ALA può essere incorporato nei lipidi, ossidato a fini energetici oppure avviato verso altre trasformazioni metaboliche. Questa utilità non rende però l'ALA equivalente, sul piano quantitativo, a un apporto diretto di EPA e soprattutto di DHA.

La conversione non avviene principalmente nel tratto digestivo. L'apparato digerente rende disponibili e assorbe gli acidi grassi; la trasformazione dell'ALA utilizza invece desaturasi ed elongasi soprattutto nel fegato e, in misura variabile, in altri tessuti. La $\Delta 6$ -desaturasi, codificata da FADS2, catalizza uno dei primi passaggi limitanti, mentre la formazione del DHA richiede ulteriori elongazioni, desaturazioni e una fase perossisomiale della via di Sprecher. La scarsa produzione di DHA dipende quindi dall'intera sequenza metabolica e non dalla semplice disponibilità di un singolo enzima intestinale.

Gli studi con traccianti isotopici mostrano una conversione limitata e molto variabile. Negli adulti sani la trasformazione dell'ALA in EPA rimane modesta e la prosecuzione della via fino al DHA è ancora meno efficiente. Una revisione classica ha riportato valori indicativi intorno al 5% per l'EPA e inferiori allo 0,5% per il DHA negli adulti sani non vegetariani, mentre altri studi hanno ottenuto percentuali differenti. Le donne in età fertile tendono inoltre a convertire una quota maggiore di ALA rispetto agli uomini. Queste percentuali non vanno lette come limiti universali; il dato più robusto è la marcata differenza tra la produzione endogena di EPA e quella, molto più contenuta, di DHA.

Età, sesso, disponibilità dei substrati, rapporto tra acido linoleico e ALA, varianti dei geni FADS ed ELOVL, assetto ormonale e condizioni metaboliche modificano il flusso della via. Con l'invecchiamento sono state descritte variazioni dell'attività stimata delle desaturasi; nel diabete, nell'ipertensione e in alcune patologie neurodegenerative sono stati osservati profili dei PUFA e indici di desaturazione alterati, senza però un quadro uniforme. Molti lavori ricavano inoltre l'attività enzimatica da rapporti tra prodotto e precursore anziché misurarla direttamente. Non è quindi corretto affermare che la $\Delta 6$ -desaturasi sia necessariamente carente in tutte queste condizioni; è più corretto riconoscere che la conversione può diventare meno prevedibile proprio nei soggetti nei quali la disponibilità di EPA e DHA assume maggiore interesse.

L'ALA alimentare resta utile ma non rappresenta una fonte affidabile di DHA quando occorre aumentarne in modo prevedibile la disponibilità. Il limite assume particolare importanza per retina, sistema nervoso, gravidanza e sviluppo, ambiti nei quali il DHA svolge funzioni strutturali specifiche. In questi contesti il DHA preformato, introdotto con gli alimenti o con una supplementazione di qualità, evita di affidare il risultato a una via metabolica lunga e poco efficiente. Le fonti di ALA mantengono il loro posto in una dieta equilibrata ma non possono essere considerate, dose per dose, un sostituto del DHA preformato.

Fattore	Effetto sulla conversione	Interpretazione pratica
Sesso e stato ormonale	La conversione è mediamente maggiore nelle donne in età fertile.	La percentuale di conversione non è uguale per tutti.
Età e stato metabolico	L'attività delle vie di desaturazione ed elongazione può modificarsi; i dati nelle patologie metaboliche non sono uniformi.	Nei soggetti anziani o metabolicamente fragili è prudente non presumere una conversione efficiente.

Fattore	Effetto sulla conversione	Interpretazione pratica
Rapporto LA/ALA e disponibilità dei substrati	Omega-6 e omega-3 condividono parte dei sistemi enzimatici.	Un apporto elevato di LA può aumentare la competizione per i sistemi enzimatici condivisi e modificare la quota di ALA che procede lungo la via.
EPA e DHA preformati	Non richiedono la conversione dell'ALA per essere disponibili.	Sono la scelta più diretta quando l'obiettivo richiede quantità definite di EPA o DHA.

7.1 Fonti alimentari: quantità reali, cottura e conservazione

Il contenuto di EPA e DHA varia molto tra specie, allevamento, stagione e alimentazione del pesce. Per questo motivo una generica indicazione come «mangiare pesce» non permette di stimare l'apporto reale: pesci grassi quali salmone, aringa, sardine e sgombrò forniscono quantità nettamente superiori rispetto a tonno leggero, merluzzo o tilapia.

Alimento	Porzione	EPA (g)	DHA (g)	EPA+DHA (g)
Salmone Atlantico allevato, cotto	85 g	0,59	1,24	1,83
Salmone Atlantico selvaggio, cotto	85 g	0,35	1,22	1,57
Aringa Atlantica, cotta	85 g	0,77	0,94	1,71
Sardine in scatola, sgocciolate	85 g	0,45	0,74	1,19
Sgombrò Atlantico, cotto	85 g	0,43	0,59	1,02
Trota iridea selvatica, cotta	85 g	0,40	0,44	0,84
Tonno light in acqua, sgocciolato	85 g	0,02	0,17	0,19

Valori indicativi per porzione, ricavati dalle tabelle NIH/USDA. Il contenuto reale può variare in modo rilevante; la tabella serve quindi per comprendere l'ordine di grandezza, non per attribuire a ogni porzione una dose immutabile.

Fonte vegetale	Porzione	ALA indicativo
Olio di lino	1 cucchiaino	7,26 g ALA
Semi di chia	28 g	5,06 g ALA
Noci	28 g	2,57 g ALA
Semi di lino interi	1 cucchiaino	2,35 g ALA
Olio di colza/canola	1 cucchiaino	1,28 g ALA

Le fonti vegetali forniscono quindi quantità elevate di ALA ma non quantità equivalenti di EPA o DHA; il confronto va letto insieme alla conversione endogena limitata descritta nel paragrafo precedente.

Metodo	Effetto pratico
Vapore / cottura dolce	Buona conservazione complessiva del profilo lipidico; metodo particolarmente adatto ai prodotti marini.
Forno	Generalmente buona conservazione degli omega-3; la perdita dipende da temperatura, durata e specie.
Frittura	Può modificare il profilo lipidico perché il pesce assorbe parte dell'olio di frittura; aumenta inoltre l'esposizione termica e ossidativa.
Refrigerazione / congelamento	Limitano il deterioramento ma non lo arrestano; tempi lunghi, aria, scongelamenti ripetuti e cattivo confezionamento favoriscono l'ossidazione.

Gli studi non mostrano una perdita inevitabile degli omega-3 con ogni cottura. In diversi pesci la cottura modifica poco il contenuto totale di n-3; il problema cresce con temperature elevate, tempi

prolungati e frittura. Dal punto di vista della qualità lipidica, forno e vapore rappresentano in genere scelte più conservative. Anche la conservazione deve ridurre il più possibile contatto con ossigeno, luce e cicli ripetuti di scongelamento.

8. Come leggere gli studi sugli omega-3

Gli studi sugli omega-3 differiscono per popolazione, dose, rapporto EPA:DHA, forma chimica, durata, placebo, dieta di base e terapia concomitante. Queste differenze spiegano una parte delle apparenti contraddizioni. Un trial di prevenzione primaria con 840 mg/die di EPA+DHA non risponde alla stessa domanda di un trial con 4 g/die di EPA puro in pazienti ad alto rischio già trattati con statina.

Un secondo problema riguarda l'endpoint (o criterio di valutazione): variabile misurabile usata per valutare l'efficacia o la sicurezza di un trattamento o di un intervento. La riduzione dei trigliceridi è un effetto biochimico misurabile; la riduzione di infarto, ictus o mortalità richiede invece trial molto più grandi. Allo stesso modo, un aumento dell'Omega-3 Index prova l'incorporazione nelle membrane eritrocitarie ma non dimostra da solo un beneficio clinico.

Il volume utilizza quindi tre categorie pratiche: evidenza clinica robusta, evidenza promettente ma non definitiva ed evidenza insufficiente o negativa. La classificazione non giudica la plausibilità biologica; descrive la forza dei dati disponibili per uno specifico outcome.

9. Sistema cardiovascolare: che cosa è davvero dimostrato

L'ambito cardiovascolare è quello nel quale la confusione tra 'omega-3' e singole formulazioni produce le maggiori distorsioni. Il trial GISSI-Prevenzione, condotto in un'epoca terapeutica diversa, osservò un beneficio con circa 1 g/die di n-3 PUFA dopo infarto. JELIS mostrò una riduzione degli eventi coronarici con 1,8 g/die di EPA in pazienti giapponesi ipercolesterolemici trattati con statina. Questi risultati storici hanno contribuito alla diffusione degli omega-3 in cardiologia.

I grandi trial moderni hanno però modificato il quadro. VITAL e ASCEND non hanno mostrato una riduzione significativa dell'endpoint cardiovascolare primario con circa 1 g/die di EPA+DHA. STRENGTH non ha mostrato beneficio sugli eventi con 4 g/die di una formulazione EPA+DHA in pazienti ad alto rischio. REDUCE-IT ha invece mostrato una riduzione del 25% dell'endpoint cardiovascolare composito con 4 g/die di icosapent ethyl, cioè EPA altamente purificato, in pazienti selezionati con trigliceridi elevati nonostante statina.

REDUCE-IT documenta quindi un beneficio di una formulazione precisa in una popolazione precisa; il risultato non può essere esteso a un comune integratore EPA+DHA. Nell'ipertrigliceridemia la riduzione dei trigliceridi con 4 g/die di omega-3 prescrivibili è invece un effetto ben documentato.

Studio	Popolazione	Dose/formulazione	Esito principale
GISSI-Prevenzione, 1999	11.324 pazienti dopo IMA	1 g/die n-3 PUFA	Segnale favorevole su mortalità/eventi nell'era terapeutica dell'epoca
JELIS, 2007	18.645 ipercolesterolemici giapponesi	EPA 1,8 g/die + statina	Riduzione relativa degli eventi coronarici maggiori
ASCEND, 2018	15.480 diabetici senza CVD nota	1 g/die omega-3	Nessuna riduzione significativa degli eventi vascolari seri

Studio	Popolazione	Dose/formulazione	Esito principale
VITAL, 2019	25.871 prevenzione primaria	1 g/die olio di pesce: 460 mg EPA + 380 mg DHA	Nessuna riduzione significativa dell'endpoint CV primario
REDUCE-IT, 2019	8.179 ad alto rischio, TG elevati, statina	Icosapent ethyl 4 g/die	Riduzione 25% dell'endpoint CV composito
STRENGTH, 2020	13.078 ad alto rischio	EPA+DHA 4 g/die	Nessuna riduzione dell'endpoint CV primario

Rischio di fibrillazione atriale
Le alte dosi non sono prive di effetti indesiderati. Meta-analisi di trial randomizzati hanno rilevato un aumento del rischio di fibrillazione atriale soprattutto nei pazienti cardiovascolari ad alto rischio trattati con dosi elevate. Una meta-analisi aggiornata del 2025 ha osservato un aumento statisticamente significativo nei gruppi ad alto rischio esposti a più di 1,5 g/die di EPA/DHA. Il bilancio beneficio-rischio deve quindi essere individuale.

9.1 Circolazione venosa, stasi, flebite e sistema linfatico

Gli omega-3 possono modificare la funzione piastrinica, la composizione dei mediatori lipidici, l'attività endoteliale e alcuni aspetti della risposta infiammatoria. Questi meccanismi rendono plausibile un interesse anche nel circolo venoso ma non autorizzano a considerare EPA e DHA una terapia dimostrata della stasi venosa, dell'insufficienza venosa cronica, della flebite o del linfedema.

Per il tromboembolismo venoso esistono soprattutto dati osservazionali. Una meta-analisi di studi prospettici ha associato un maggiore consumo di omega-3 a un rischio modestamente inferiore di tromboembolismo venoso e, in un numero più limitato di studi, a un rischio inferiore di recidiva. Questi risultati non stabiliscono una relazione causale e non identificano una dose terapeutica; gli omega-3 non sostituiscono l'anticoagulazione o le altre strategie indicate nella prevenzione e nel trattamento della trombosi venosa.

Nell'insufficienza venosa cronica il dato clinico più interessante riguarda le ulcere venose. Un piccolo trial randomizzato, condotto insieme alla terapia compressiva e alla gestione standard della ferita, ha utilizzato 2,5 g/die di EPA e 0,5 g/die di DHA per otto settimane. Il trattamento ha aumentato EPA e DHA plasmatici e ha ridotto l'attivazione dei neutrofili e alcuni marker proteolitici nel microambiente dell'ulcera; la riduzione dell'area della ferita è risultata favorevole all'interno del gruppo trattato ma la differenza di guarigione tra gruppi non è stata statisticamente significativa. Il risultato appare quindi promettente come supporto alla risoluzione dell'infiammazione, non come dimostrazione di efficacia sulla stasi venosa in generale.

Per flebite e tromboflebite superficiale non esiste una dose di EPA o DHA con efficacia terapeutica dimostrata. La modulazione piastrinica degli omega-3 costituisce un razionale biologico ma non permette di sostituire diagnosi, mobilizzazione appropriata, compressione quando indicata, farmaci antinfiammatori o anticoagulanti nei casi in cui siano necessari.

Nel linfedema e nella stasi linfatica l'interesse è ancora più sperimentale. Studi recenti hanno mostrato nei tessuti linfedematosi alterazioni dei mediatori specializzati della risoluzione e della via della 15-lipossigenasi; i modelli animali indicano un ruolo della risoluzione lipidica nel rimodellamento linfatico. Non disponiamo però di trial clinici che dimostrino che una

supplementazione orale di EPA o DHA riduca il volume dell'edema o sostituisca compressione, esercizio, drenaggio e trattamento della causa. In questo ambito il razionale è interessante, mentre l'indicazione clinica resta da dimostrare.

Problema	Razionale	Dose studiata	Stato dell'evidenza
Tromboembolismo venoso / recidiva	Possibile modulazione piastrinica, endoteliale e dei mediatori lipidici.	Nessuna dose terapeutica definita.	Segnale osservazionale; non sostituisce l'anticoagulazione.
Insufficienza venosa / ulcere venose	Risoluzione dell'infiammazione e riduzione dell'attivazione neutrofila.	EPA 2,5 g + DHA 0,5 g/die per 8 settimane in un piccolo RCT.	Promettente come aggiunta alla compressione; prova clinica ancora preliminare.
Stasi venosa senza ulcera	Razionale emoreologico e antinfiammatorio.	Nessuna dose validata.	Evidenza insufficiente per indicazione specifica.
Flebite / tromboflebite superficiale	Possibile effetto su piastrine e mediatori.	Nessuna dose validata.	Non esiste un'efficacia terapeutica dimostrata.
Linfedema / stasi linfatica	SPM e 15-lipossigenasi partecipano alla risoluzione dell'infiammazione linfatica.	Nessuna dose clinica validata.	Dati meccanicistici e sperimentali; non prova di efficacia della supplementazione.

10. Cervello, cognizione e neurodegenerazione

Il DHA è uno dei PUFA più rappresentati nel cervello e contribuisce alla struttura delle membrane sinaptiche, alla funzione dei recettori, alla plasticità e alla produzione di mediatori come neuroprotectin D1. Questa biologia rende plausibile un ruolo nel mantenimento della funzione neuronale ma la supplementazione non ha mostrato lo stesso grado di efficacia in tutte le fasi della neurodegenerazione.

Nel grande trial ADCS, 2 g/die di DHA algale per 18 mesi non rallentarono il declino cognitivo o funzionale nei pazienti con Alzheimer lieve-moderato. Il dato è importante perché dimostra che una forte plausibilità biologica non implica efficacia terapeutica quando la malattia è già manifesta. Nelle fasi più precoci, comprese alcune popolazioni con mild cognitive impairment, diversi piccoli trial e meta-analisi hanno riportato segnali favorevoli su memoria o funzioni esecutive; l'eterogeneità rimane però elevata.

Per la prevenzione primaria del declino cognitivo non esiste una dose universalmente dimostrata. Le fasce di DHA tra circa 0,8 e 2 g/die sono state studiate in diversi contesti ma la scelta deve essere descritta come dose di ricerca o nutraceutica plausibile, non come terapia provata della neurodegenerazione.

In sintesi

Il DHA è essenziale per la biologia delle membrane neuronali. La sua supplementazione non ha dimostrato di rallentare l'Alzheimer già conclamato; le fasi precoci restano un'area di ricerca più promettente.

11. Retina, nervo ottico e superficie oculare

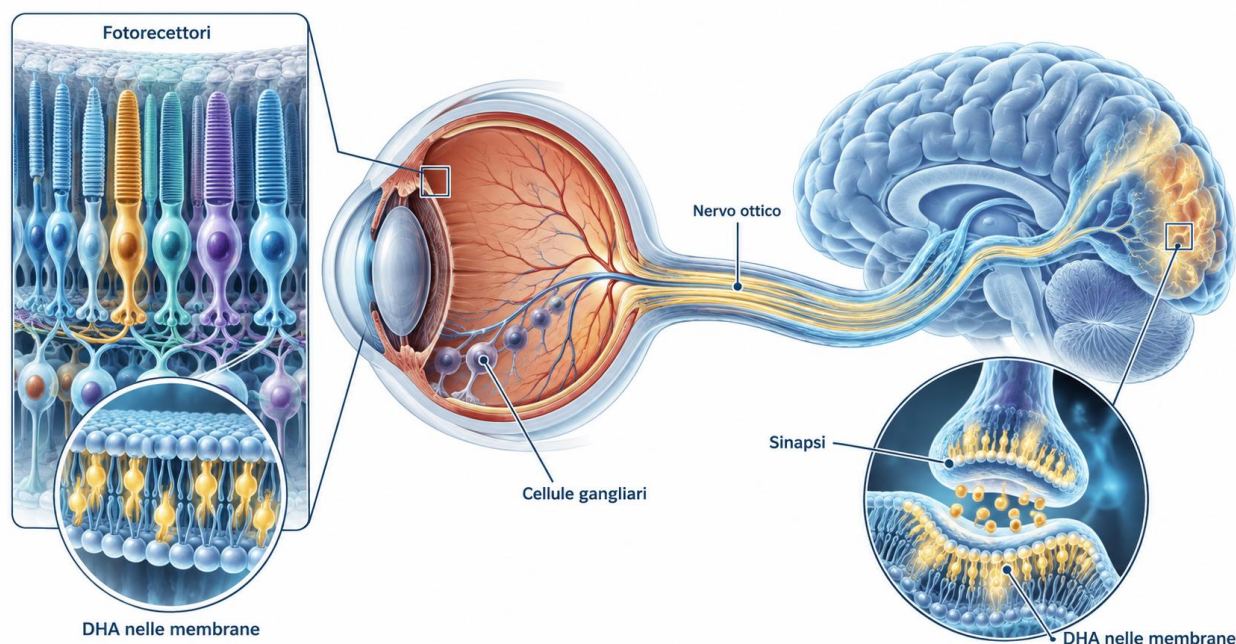
La retina è uno dei tessuti più ricchi di DHA. I segmenti esterni dei fotorecettori e le terminazioni sinaptiche contengono elevate quantità di fosfolipidi con DHA; questa composizione influenza fluidità di membrana, fototrasduzione e turnover dei segmenti esterni. Il DHA può inoltre essere trasformato in mediatori pro-survival, tra i quali neuroprotectin D1.

Il ruolo fisiologico non coincide però con un'efficacia certa nella degenerazione maculare. AREDS2 utilizzò 350 mg di DHA e 650 mg di EPA al giorno e non osservò una riduzione aggiuntiva della

progressione verso AMD avanzata rispetto alla formulazione AREDS di base. Altri studi hanno prodotto risultati non conclusivi, per cui non esiste una dose di DHA dimostrata capace di prevenire o trattare la AMD in modo affidabile.

Nel glaucoma e nella neuroprotezione del nervo ottico i dati sono preliminari. Un trial randomizzato ha confrontato DHA, citicolina, vitamina C e associazione DHA+citicolina; il segnale più interessante riguardava l'associazione. Il dato supporta ulteriori studi ma non giustifica la sostituzione della terapia oftalmologica standard.

Per l'occhio secco le meta-analisi mostrano risultati più favorevoli sui sintomi ma con marcata eterogeneità tra formulazioni e studi. La dose e la quota di EPA variano molto; il beneficio non è uniforme su tutti i test oggettivi.



Retina, nervo ottico e cervello. Il DHA è particolarmente rappresentato nelle membrane dei fotorecettori e delle sinapsi; la concentrazione tissutale elevata non deve però essere confusa con la prova di efficacia terapeutica in ogni retinopatia.

12. Psichiatria: depressione, ansia, disturbo bipolare, ADHD e schizofrenia

In psichiatria gli omega-3 sono stati studiati per gli effetti sulle membrane neuronali, sulla segnalazione e sull'asse neuroimmune. I risultati cambiano però in modo sostanziale tra diagnosi e formulazioni. La depressione maggiore è l'ambito meglio strutturato: le linee pratiche della International Society for Nutritional Psychiatry Research hanno proposto EPA puro oppure combinazioni con EPA:DHA superiore a 2:1, con 1-2 g/die di EPA netto come trattamento aggiuntivo.

Per l'ansia una meta-analisi dose-risposta del 2024 ha osservato il segnale massimo intorno a 2 g/die di omega-3 ma la certezza dell'evidenza era molto bassa. Nel disturbo bipolare alcuni dati supportano un possibile effetto aggiuntivo sui sintomi depressivi, mentre non esiste un supporto analogo per la mania. Nell'ADHD le meta-analisi riportano effetti piccoli e non sempre consistenti; gli omega-3 non equivalgono ai trattamenti con efficacia consolidata.

La schizofrenia richiede particolare prudenza. Una meta-analisi aggiornata del 2025, che includeva 16 trial e 1.435 partecipanti, non ha rilevato un beneficio complessivo significativo rispetto al placebo. Alcuni sottogruppi, come il primo episodio o interventi più prolungati, hanno mostrato segnali che richiedono conferma. Gli omega-3 non possono quindi essere presentati come trattamento dimostrato della schizofrenia.

Ambito	Formulazione/dose studiata	Lettura dell'evidenza
Depressione maggiore	EPA netto 1-2 g/die; EPA puro o EPA:DHA >2:1	Possibile utilità aggiuntiva; supporto di linee pratiche ISNPR, con eterogeneità tra studi
Ansia	Intorno a 2 g/die nella meta-analisi dose-risposta	Segnale favorevole ma certezza molto bassa
Disturbo bipolare - depressione	Formulazioni variabili, spesso EPA-predominanti	Possibile beneficio aggiuntivo; dati limitati
Mania	Formulazioni variabili	Evidenza non convincente
ADHD	Dosi e rapporti variabili	Effetti piccoli/inconsistenti; non sostituisce terapie standard
Schizofrenia	Formulazioni variabili; spesso 1-3 g/die	Meta-analisi 2025 complessivamente negativa; sottogruppi da confermare

13. Infiammazione, autoimmunità e apparato muscolo-scheletrico

L'incorporazione di EPA e DHA nelle membrane può ridurre, in alcuni tessuti, la disponibilità relativa di acido arachidonico e aumentare quella di precursori dei mediatori pro-risolutivi. Su questa base sono stati condotti studi nell'artrite reumatoide, nelle patologie infiammatorie intestinali, nel dolore muscolare e in altre condizioni croniche.

Nell'artrite reumatoide le meta-analisi di trial randomizzati descrivono possibili riduzioni di alcuni indicatori di attività e del fabbisogno di FANS ma l'effetto medio è modesto e la qualità dell'evidenza non è elevata. Nelle malattie infiammatorie intestinali le revisioni sistematiche non supportano un'efficacia affidabile per mantenere la remissione; i risultati clinici sono quindi molto meno convincenti rispetto al razionale biochimico.

Nello sport e nel recupero muscolare gli studi suggeriscono possibili effetti su dolore tardivo, funzione neuromuscolare e sintesi proteica in specifiche popolazioni ma la variabilità delle dosi e degli outcome impedisce di definire una dose universale. La supplementazione va inserita in un sistema che comprende apporto proteico, energia, sonno, allenamento e stato infiammatorio.

14. Metabolismo, trigliceridi, fegato e composizione corporea

La riduzione dei trigliceridi rappresenta l'effetto metabolico più riproducibile degli omega-3. L'AHA considera 4 g/die di formulazioni prescrivibili una dose efficace nell'ipertrigliceridemia. Il meccanismo comprende una minore sintesi epatica di VLDL, una maggiore ossidazione degli acidi grassi e modificazioni del turnover delle lipoproteine.

Nella steatosi epatica metabolica le meta-analisi riportano miglioramenti modesti di trigliceridi e alcuni indici di steatosi; non esiste però la stessa certezza per fibrosi o outcome clinici duri. La perdita di peso quando necessaria, l'attività fisica e il controllo della resistenza insulinica rimangono interventi centrali.

Gli omega-3 non sono prodotti dimagranti. Eventuali effetti su adipociti, ossidazione lipidica o infiammazione del tessuto adiposo non producono una perdita di peso clinicamente affidabile senza modificare il bilancio energetico e il comportamento alimentare.

15. Gravidanza, sviluppo fetale, lattazione e infanzia

Il DHA si accumula nel cervello e nella retina durante lo sviluppo fetale e nei primi anni di vita. La placenta trasferisce selettivamente PUFA a lunga catena e il latte materno contribuisce all'apporto postnatale. Il razionale biologico della disponibilità materna di DHA è quindi solido.

La revisione Cochrane sulla supplementazione di omega-3 a lunga catena in gravidanza ha rilevato una riduzione delle nascite pretermine e delle nascite molto pretermine, con evidenza da moderata ad alta per diversi outcome perinatali. Le dosi dei trial sono eterogenee e spesso includono combinazioni di DHA ed EPA; l'indicazione deve quindi seguire le raccomandazioni ostetriche e nutrizionali del contesto clinico.

L'attenzione alla qualità del prodotto è particolarmente importante in gravidanza. La scelta dovrebbe privilegiare fonti tracciabili, basse in contaminanti e con stabilità ossidativa documentata. Gli oli algali possono fornire DHA senza ricorrere a materia prima ittica e rappresentano un'opzione utile per vegetariani, vegani e persone che evitano il pesce.

16. Dosi: una quantità diversa per ogni obiettivo

La tabella seguente riassume le dosi con il miglior supporto disponibile o le principali dosi impiegate nei trial. La colonna 'interpretazione' distingue una dose realmente efficace per l'outcome da una dose soltanto studiata o plausibile.

Obiettivo	Molecola/formulazione	Dose	Interpretazione clinica
Ipertrigliceridemia	EPA oppure EPA+DHA prescrivibili	4 g/die	Evidenza robusta per riduzione dei trigliceridi; gestione medica indicata
Riduzione eventi CV in pazienti selezionati con TG elevati e statina	Icosapent ethyl, EPA puro	4 g/die = 2 g x 2	Evidenza robusta da REDUCE-IT; non equivalente al comune olio di pesce
Prevenzione CV generale	EPA+DHA	Circa 1 g/die nei grandi trial	Non esiste una dose dimostrata efficace per ridurre sistematicamente gli eventi
Retina/fotorecettori	DHA prevalente	Circa 0,35-1 g/die negli studi; dosi superiori in altri contesti	Ruolo biologico forte; efficacia clinica nelle retinopatie non dimostrata in modo uniforme
Glaucoma/nervo ottico	DHA, talvolta con citicolina	Circa 1 g/die DHA in studi nutraceutici	Evidenza preliminare; associazione DHA+citicolina interessante
MCI/declino cognitivo precoce	DHA prevalente +/- EPA	0,8-2 g/die DHA in vari RCT	Possibili benefici su alcuni domini; dose ottimale non definita

Obiettivo	Molecola/formulazione	Dose	Interpretazione clinica
Alzheimer manifesto	DHA	2 g/die testati	Trial ADCS negativo; non considerare dose terapeutica efficace
Depressione maggiore	EPA puro o EPA:DHA >2:1	1-2 g/die di EPA netto	Indicazione aggiuntiva supportata da linee pratiche ISNPR; monitorare il contesto clinico
Ansia	Omega-3	~2 g/die	Segnale dose-risposta favorevole con certezza molto bassa
Schizofrenia	EPA/DHA variabili	Spesso 1-3 g/die nei trial	Evidenza complessiva negativa/insufficiente; non trattamento standard
Gravidanza/prevenzione parto pretermine	LC omega-3, spesso DHA+EPA	Dosi eterogenee, spesso alcune centinaia di mg di DHA con/ senza EPA	Beneficio per rischio di prematurità nella revisione Cochrane; seguire linee ostetriche
Tromboembolismo venoso / recidiva	EPA+DHA / stato omega-3	Nessuna dose terapeutica definita	Associazioni osservazionali favorevoli; non esiste una dose RCT dimostrata e non sostituisce anticoagulazione.
Ulcere venose croniche	EPA+DHA	EPA 2,5 g + DHA 0,5 g/die per 8 settimane in un piccolo RCT	Riduzione di marker infiammatori locali; guarigione tra gruppi non significativamente diversa. Evidenza preliminare come aggiunta alla compressione.
Stasi venosa / flebite	EPA+DHA	Nessuna dose validata	Razionale biologico ma efficacia clinica specifica non dimostrata.
Linfedema / stasi linfatica	EPA/DHA e mediatori pro-risolutivi	Nessuna dose validata	Dati meccanicistici e sperimentali; nessuna prova che la supplementazione riduca l'edema.
Mantenimento generale dello stato omega-3	EPA+DHA con quota sostanziale di DHA	Nessun rapporto EPA:DHA universalmente validato	Non assumere 2:1 o 3:1 a favore dell'EPA come regola generale; formulazioni equilibrate o moderatamente DHA-prevalenti possono essere razionali in assenza di un bersaglio specifico.

Un principio operativo

La dose deve essere espressa in milligrammi di EPA e DHA effettivi. La scritta '1000 mg di olio di pesce' descrive la massa dell'olio, non la quantità di omega-3 attivi. Due capsule con la stessa quantità di olio possono fornire dosi di EPA+DHA molto diverse.

17. Omega-3 Index e biomarcatori

L'Omega-3 Index rappresenta la percentuale di EPA+DHA negli acidi grassi delle membrane eritrocitarie. Il biomarcatore integra dieta, supplementazione, assorbimento e metabolismo meglio di un semplice questionario alimentare. I valori proposti storicamente come zone di rischio sono inferiori al 4% per una condizione sfavorevole e superiori all'8% per una condizione favorevole; questi cut-off derivano soprattutto da studi osservazionali cardiovascolari e non costituiscono target terapeutici universali per ogni patologia.

La misura può essere utile quando si vuole verificare se una dose viene realmente incorporata. Il risultato dipende però dal metodo analitico e deve essere interpretato con intervalli e procedure standardizzate. Nei trial futuri la selezione di persone con basso stato omega-3 potrebbe ridurre il rischio di studiare soggetti che partono già da livelli elevati e quindi hanno poco margine di risposta.

Per alcuni obiettivi può essere utile considerare anche i singoli valori di EPA, DHA, DPA e il rapporto AA/EPA. Nessun rapporto sostituisce la valutazione clinica; un numero isolato non indica automaticamente infiammazione patologica o necessità di supplementazione.

18. Pesce, microalghe e krill: fonti e forme chimiche

Fonte	Forma prevalente	Vantaggi	Limiti/attenzioni
Olio di pesce	Trigliceridi naturali, rTG o etil esteri a seconda del prodotto	Ampia disponibilità; alte concentrazioni possibili; molta esperienza clinica	Qualità variabile; ossidazione; sostenibilità; contaminanti da controllare
Olio di microalghe	Trigliceridi o altre forme lipidiche	Fonte diretta e sostenibile; adatto a diete vegetariane/vegane; DHA elevato e oggi anche EPA	Costo; concentrazioni e stabilità variabili tra prodotti
Olio di krill	Quota importante in fosfolipidi; astaxantina naturale	Buona incorporazione a basse dosi in alcuni studi; fosfolipidi e astaxantina naturale; possibile vantaggio di stabilità ossidativa.	EPA+DHA assoluti spesso più bassi; costo; allergia ai crostacei; sostenibilità. L'astaxantina protegge ma non impedisce l'ossidazione.
Icosapent ethyl	Etil estere di EPA altamente purificato	Formulazione farmacologica con evidenza CV specifica	Non equivale agli integratori di fish oil; indicazione clinica selettiva

La biodisponibilità dipende dalla forma chimica e dal pasto. Gli etil esteri vengono assorbiti meglio con un pasto contenente grassi, mentre trigliceridi e fosfolipidi possono avere cinetiche differenti. Una network meta-analysis del 2024 ha osservato una maggiore biodisponibilità apparente del krill a dosi inferiori a 2 g ma l'eterogeneità degli studi non consente di trasformare il dato in una superiorità clinica generalizzata.

Un trial randomizzato del 2025 ha mostrato che EPA e DHA da olio di microalghe erano non inferiori all'olio di pesce per biodisponibilità nei fosfolipidi plasmatici. Questo risultato rafforza il ruolo delle microalghe come fonte diretta e non come semplice alternativa di seconda scelta.

18.1 Olio di krill e ossidazione: vantaggio reale, non protezione assoluta

L'olio di krill contiene astaxantina naturale, tocopheroli e una quota rilevante di EPA e DHA associata a fosfolipidi. Questa matrice possiede quindi una protezione antiossidante intrinseca interessante e può offrire un vantaggio di stabilità; la presenza di astaxantina non rende però il prodotto immune dall'ossidazione.

Durante la conservazione l'aumento della temperatura accelera la perossidazione e riduce progressivamente anche astaxantina e tocopheroli. La componente fosfolipidica non è uniformemente protettiva: in modelli sperimentali la fosfatidilcolina ha mostrato un comportamento più favorevole, mentre la fosfatidiletanolamina risulta più vulnerabile in presenza

di ioni metallici pro-ossidanti. Qualità della materia prima, ossigeno, calore, metalli, confezionamento e conservazione restano quindi determinanti.

Anche l'interpretazione analitica richiede cautela. Negli oli ricchi di fosfolipidi, come il krill oil, p-AV e TOTOX non sono sempre direttamente confrontabili con quelli dei comuni fish oil. La presenza di astaxantina va considerata un fattore protettivo, non una garanzia di freschezza.

19. Ossidazione: il punto debole dei PUFA

Ogni doppio legame aumenta la suscettibilità all'ossidazione. EPA e DHA sono quindi vulnerabili a ossigeno, luce, calore e metalli di transizione. La perossidazione forma inizialmente idroperossidi lipidici e successivamente aldeidi, chetoni e altri prodotti secondari responsabili anche di odori e sapori rancidi.

La qualità ossidativa dei prodotti commerciali è stata valutata con risultati molto diversi. Uno studio neozelandese del 2015 riportò un'elevata percentuale di prodotti oltre i limiti volontari per PV e TOTOX. Una successiva analisi collaborativa del 2017 su 47 prodotti trovò invece una conformità del 72% per PV, 86% per p-AV e 77% per TOTOX ai limiti volontari considerati; il 91% rispettava le dichiarazioni di EPA/DHA. Uno studio sul mercato francese pubblicato nel 2022 trovò tutti i 20 prodotti non aromatizzati entro i limiti GOED di ossidazione. Questi dati dimostrano che non è corretto affermare che 'la maggior parte degli omega-3 è rancida' senza specificare mercato, periodo, metodo e standard.

Il PV (Peroxide Value, valore di perossidi) quantifica la quantità di sostanze ossidanti presenti nell'olio, espressa come milliequivalenti di ossigeno attivo per chilogrammo, e riflette soprattutto la formazione di perossidi e idroperossidi lipidici nella fase iniziale dell'ossidazione. Il PV tende ad aumentare nelle prime fasi della perossidazione; successivamente può anche diminuire quando gli idroperossidi si decompongono in aldeidi, chetoni e altri prodotti secondari. Un PV basso, considerato da solo, non garantisce quindi che l'olio sia fresco: un prodotto già molto degradato può avere consumato parte dei perossidi iniziali. Per questo motivo il PV deve essere letto insieme al p-AV, che descrive soprattutto i prodotti secondari, e al TOTOX, che integra i due aspetti. I limiti volontari GOED comunemente citati sono $PV \leq 5 \text{ mEq O}_2/\text{kg}$, $p\text{-AV} \leq 20$ e $TOTOX \leq 26$. Gli aromi e alcuni pigmenti possono interferire con la valutazione sensoriale e con specifiche analisi; il certificato di analisi del lotto rimane quindi più affidabile del solo gusto.

Parametro	Che cosa indica	Limite volontario GOED comunemente usato
PV - Peroxide Value	Perossidi e idroperossidi della fase primaria; può diminuire nelle fasi avanzate quando questi composti si degradano.	$\leq 5 \text{ mEq O}_2/\text{kg}$
p-AV - para-Anisidine Value	Prodotti secondari, soprattutto aldeidi	≤ 20
TOTOX	Indice complessivo: $2 \times PV + p\text{-AV}$	≤ 26

Astaxantina e altri antiossidanti
La vulnerabilità di EPA e DHA all'ossidazione rende razionale l'impiego di sistemi antiossidanti ma occorre distinguere due problemi diversi: stabilizzare l'olio prima dell'ingestione e modulare lo stress ossidativo nell'organismo dopo l'assunzione. La prima protezione è essenziale per la qualità del prodotto; la seconda può essere utile in specifici contesti ma non è obbligatoria per ogni supplementazione.

19.1 Antiossidanti e omega-3: quando l'associazione è realmente utile

L'elevato numero di doppi legami rende EPA e soprattutto DHA facilmente ossidabili. Da qui nasce l'idea di associare sempre un antiossidante agli omega-3 ma occorre separare due problemi: proteggere l'olio durante produzione, trasporto e conservazione e sostenere le difese antiossidanti dell'organismo dopo l'assunzione. Un antiossidante presente nella formulazione può rallentare il deterioramento dell'olio; un antiossidante assunto dalla persona agisce invece nel contesto biologico e non ripara un prodotto già ossidato.

Per la stabilità del prodotto, i dati più convincenti riguardano l'uso di miscele antiossidanti già incorporate nell'olio. Tocopheroli, ascorbil palmitato, lecitina e composti del rosmarino possono agire con meccanismi complementari e, in diversi sistemi sperimentali, risultano più efficaci in combinazione rispetto al singolo antiossidante. Anche negli oli di microalghe ricchi di DHA sono state osservate sinergie tra vitamina E naturale, estratto di rosmarino e ascorbil palmitato. L'efficacia dipende però dalla matrice, dalla concentrazione e dalla fase fisica dell'olio; quantità troppo elevate di alcuni tocopheroli possono perfino perdere efficacia o comportarsi da pro-ossidanti in specifiche condizioni. Per questo motivo non esiste una miscela universale valida per ogni prodotto.

L'astaxantina merita un discorso specifico. È un carotenoide liposolubile con attività antiossidante e si trova naturalmente nell'olio di krill. Studi nell'uomo indicano una possibile riduzione di alcuni marker di perossidazione lipidica, mentre meta-analisi di trial randomizzati mostrano effetti favorevoli ma generalmente modesti e non uniformi sui biomarcatori dello stress ossidativo. Dosi comprese tra circa 4 e 12 mg/die sono frequenti negli studi nutraceutici ma non esiste una dose di astaxantina dimostrata specificamente necessaria per 'proteggere' EPA e DHA dopo l'ingestione. La presenza naturale di astaxantina nel krill non rende inoltre l'olio immune dall'ossidazione: durante la conservazione possono degradarsi sia i lipidi sia la stessa astaxantina.

La vitamina E possiede un razionale ancora più diretto perché interrompe la propagazione delle reazioni radicaliche nelle membrane lipidiche. Meta-analisi di studi di co-supplementazione omega-3 + vitamina E hanno rilevato, nel complesso, aumenti della capacità antiossidante totale e riduzioni di alcuni marker di perossidazione o infiammazione; i risultati non sono però uniformi per tutti i biomarcatori. Esistono inoltre studi nei quali la vitamina E non ha impedito completamente l'aumento di alcuni indici di perossidazione durante l'assunzione di olio di pesce. Non è quindi corretto trasformare il razionale biochimico in una regola secondo cui ogni dose di omega-3 debba essere accompagnata da alte dosi di vitamina E.

La priorità consiste nel scegliere un omega-3 già ben protetto: materia prima fresca, PV, p-AV e TOTOX adeguati, limitato contatto con ossigeno e luce, confezionamento corretto e sistema antiossidante formulativo validato. L'eventuale aggiunta di un antiossidante come nutraceutico rappresenta un secondo livello di intervento. Può essere presa in considerazione con dosi elevate di PUFA, supplementazioni prolungate o contesti di aumentato stress ossidativo; la scelta deve però rispondere al profilo individuale e non servire a compensare un prodotto di scarsa qualità.

L'astaxantina rappresenta una possibile associazione quando si desidera un supporto antiossidante lipofilo; la vitamina E dispone di un numero maggiore di studi di co-supplementazione con omega-3, mentre polifenoli, carotenoidi e una dieta ricca di alimenti vegetali sostengono la rete antiossidante nel suo insieme. Nessuna di queste strategie sostituisce il controllo della qualità dell'olio. Un antiossidante ingerito insieme a un olio già rancido non neutralizza i prodotti di ossidazione già presenti.

Strategia	Obiettivo	Che cosa mostrano i dati	Indicazione pratica
Tocopheroli / vitamina E nel prodotto	Rallentare la propagazione dell'ossidazione dell'olio	Efficaci soprattutto come parte di sistemi antiossidanti ben formulati; la risposta dipende da forma e concentrazione.	Elemento favorevole della formulazione ma non garanzia sufficiente se il lotto è già ossidato.
Vitamina E come co-supplemento	Sostenere la difesa antiossidante dopo l'assunzione	Meta-analisi mostrano segnali favorevoli su TAC, MDA e alcuni marker infiammatori, con risultati non uniformi.	Possibile associazione, non obbligatoria in ogni soggetto; evitare il principio 'più è meglio'.
Astaxantina	Antiossidante lipofilo; possibile modulazione della perossidazione	RCT e meta-analisi mostrano riduzioni modeste di alcuni marker ossidativi; non esiste una prova specifica che sia necessaria con ogni omega-3.	Può essere considerata; 4-12 mg/die è una fascia frequente negli studi, non una dose obbligatoria di protezione degli omega-3.
Estratto di rosmarino / ascorbil palmitato / lecitina	Stabilizzazione tecnologica dell'olio	Combinazioni sinergiche possono aumentare sensibilmente la stabilità di fish oil e oli algali ricchi di DHA.	Interessanti soprattutto come componenti della formulazione, non come co-supplementi orali necessari.
Dieta ricca di antiossidanti	Sostenere la rete redox endogena	Verdura, frutta, polifenoli e micronutrienti contribuiscono alla capacità antiossidante complessiva.	Base generale preferibile prima di aggiungere automaticamente altri integratori.
Olio già ossidato	Nessun antiossidante orale può riportarlo allo stato iniziale	I prodotti primari e secondari dell'ossidazione sono già presenti.	Non utilizzare il lotto; privilegiare controllo analitico, conservazione e sostituzione del prodotto.

In sintesi
La protezione antiossidante è opportuna soprattutto dentro il prodotto. L'associazione orale con astaxantina o vitamina E può avere un razionale in specifici contesti ma non è una condizione necessaria perché gli omega-3 siano utilizzabili e non compensa un olio già ossidato.

19.2 Che cosa accade se si assume un olio già ossidato?

L'ossidazione trasforma EPA e DHA in una miscela di idroperossidi e prodotti secondari, tra cui aldeidi reattive. Una parte di questi composti viene degradata nel tratto gastrointestinale, una parte può essere assorbita e una parte viene metabolizzata dai sistemi di detossificazione. Il problema non consiste quindi soltanto nella perdita di EPA e DHA integri ma anche nell'esposizione a molecole con proprietà biologiche diverse.

Nei modelli cellulari e animali, oli fortemente ossidati e prodotti di perossidazione possono favorire stress ossidativo, infiammazione e danno tissutale. Questi risultati non possono però essere trasferiti automaticamente all'uomo: spesso vengono utilizzate dosi elevate o condizioni sperimentali lontane dal normale consumo.

Il principale trial umano diretto ha confrontato per sette settimane olio di pesce non ossidato, olio intenzionalmente ossidato e olio di controllo in 54 adulti sani. Non sono emerse differenze significative nei principali marker misurati di perossidazione, infiammazione o funzione epatica. Lo studio è rassicurante sul breve periodo ma non dimostra la sicurezza di un'esposizione cronica a prodotti fortemente ossidati né chiarisce se l'ossidazione riduca l'efficacia clinica dell'omega-3.

Le prove disponibili invitano a una lettura proporzionata: non è dimostrato che l'assunzione occasionale di un olio moderatamente ossidato produca danni clinici ma non esiste alcun vantaggio nel consumarlo. Un prodotto fuori dai limiti di qualità, chiaramente rancido o mal conservato va

sostituito, perché fornisce meno PUFA integri e aggiunge un'esposizione inutile a prodotti di degradazione la cui sicurezza a lungo termine non è definita.

20. Contaminanti, metalli pesanti e sicurezza

Il timore del mercurio deriva correttamente dal consumo di alcune specie ittiche ma il metilmercurio si lega soprattutto alle proteine del tessuto muscolare e tende a essere molto meno concentrato nell'olio purificato. Questa caratteristica non elimina il bisogno di controllo analitico. Un prodotto di qualità dovrebbe documentare almeno metalli pesanti, PCB, diossine e altri contaminanti lipofili pertinenti alla materia prima.

La purificazione può ridurre in modo importante i contaminanti ma espressioni commerciali come «ultra pure» o «pharmaceutical grade» non sostituiscono un certificato. Il lotto rappresenta l'unità reale di qualità; un marchio affidabile dovrebbe poter fornire dati analitici aggiornati e non soltanto una pagina generica di marketing.

Le dosi elevate richiedono prudenza nelle persone con storia di fibrillazione atriale, terapie antitrombotiche, disturbi emorragici o interventi programmati. Nei trial moderni il rischio emorragico grave non è aumentato in modo uniforme ma l'interazione con il profilo individuale resta un tema clinico. La tollerabilità gastrointestinale, il reflusso e l'eruttazione con sapore di pesce sono più frequenti e dipendono anche dalla formulazione.

20.1 Sanguinamento, farmaci antitrombotici e interventi chirurgici

L'effetto degli omega-3 sulla funzione piastrinica ha alimentato a lungo il timore di un aumento clinicamente rilevante del sanguinamento. Una meta-analisi del 2024, comprendente 11 trial randomizzati e oltre 120.000 partecipanti, non ha rilevato un aumento significativo dei sanguinamenti complessivi, intracranici o gastrointestinali con gli omega-3 nel loro insieme.

L'eccezione riguarda le alte dosi di EPA purificato: nella stessa analisi il rischio relativo di sanguinamento risultava aumentato ma l'incremento assoluto era modesto, circa 0,6%. Il rischio mostrava una relazione con la dose di EPA, mentre non emergeva una chiara amplificazione legata all'uso concomitante di antiaggreganti.

Anche il contesto chirurgico ridimensiona l'idea di una sospensione automatica. Nel trial OPERA, 1.516 pazienti sottoposti a cardiocirurgia ricevettero 8-10 g di EPA+DHA nei giorni precedenti l'intervento e 2 g/die nel post-operatorio senza aumento del sanguinamento perioperatorio. Questo dato non autorizza a ignorare il rischio individuale: terapia anticoagulante, alte dosi di EPA, disturbi emorragici, funzione epatica, tipo di intervento e indicazioni del chirurgo devono essere valutati caso per caso.

Le comuni dosi nutraceutiche di EPA+DHA non giustificano da sole l'etichetta di «integratore che fa sanguinare». La sospensione prima di un intervento non dovrebbe essere decisa automaticamente né dal paziente; va concordata con il medico quando sono presenti farmaci antitrombotici, dosi elevate o procedure ad alto rischio emorragico.

21. Come scegliere, controllare e conservare un omega-3

Il consumatore non può quantificare l'ossidazione con il naso né verificare i contaminanti senza un laboratorio. Può però riconoscere segnali di deterioramento e, soprattutto, scegliere prodotti che rendano disponibili dati analitici verificabili.

Controllo pratico	Che cosa cercare	Come interpretarlo
Etichetta	mg effettivi di EPA e DHA per dose	Dato fondamentale; evitare di confondere olio totale ed EPA+DHA
Lotto	Numero identificabile e tracciabilità	Permette di collegare il prodotto al certificato di analisi
Certificato	EPA/DHA, PV, p-AV/TOTOX, contaminanti	È la verifica più utile quando riferita allo stesso lotto
Odore	Lieve o quasi assente; non pungente	Un odore fortemente rancido è un segnale d'allarme
Sapore	Neutro o moderato	Amaro, acre, vernice/cartone o rancido suggeriscono deterioramento
Capsule	Integre, non appiccicose, senza perdite	Deformazioni o perdite possono indicare conservazione inadeguata
Confezione	Protezione da luce e aria; flacone adeguato alla velocità d'uso	Riduce esposizione ambientale, soprattutto dopo l'apertura
Conservazione	Seguire etichetta; evitare calore e auto al sole	Il calore accelera l'ossidazione
Aromi	Non considerarli prova di freschezza	Limone/arancia possono mascherare odori sgradevoli
Prezzo	Non usarlo come garanzia	Il costo non predice da solo purezza e stabilità

Il test sensoriale domestico

Una persona che usa capsule può aprirne occasionalmente una e odorare direttamente l'olio. Un odore chiaramente rancido, pungente, simile a vernice, cartone vecchio o grasso deteriorato rappresenta un motivo ragionevole per sospendere quel lotto e contattare il produttore. Il controllo è utile soprattutto per identificare un deterioramento evidente.

L'assenza di cattivo odore non dimostra però che PV, p-AV e TOTOX siano entro i limiti. Gli aromi possono mascherare una parte dei composti volatili e alcuni prodotti di ossidazione non sono riconoscibili in modo affidabile dalla percezione umana. Il controllo sensoriale è quindi un filtro, non un'analisi.

1. Verificare i milligrammi reali di EPA e DHA nella dose giornaliera.
2. Identificare la fonte: pesce, microalghe, krill oppure formulazione farmacologica.
3. Cercare lotto, data di produzione/scadenza e condizioni di conservazione.
4. Richiedere, quando possibile, il certificato di analisi del lotto con parametri di ossidazione e contaminanti.
5. Preferire confezioni che non rimangano aperte per mesi se il prodotto è liquido.
6. Evitare luce e calore e seguire le istruzioni di refrigerazione quando previste.
7. Controllare periodicamente odore, sapore e integrità delle capsule.
8. Non utilizzare un prodotto chiaramente rancido o con capsule danneggiate.

In sintesi

La qualità non si deduce da una singola parola in etichetta. La combinazione più utile è: dose reale di EPA/DHA, tracciabilità del lotto, dati di ossidazione, controllo dei contaminanti, corretta conservazione e verifica sensoriale come filtro aggiuntivo.

Tabella pratica finale

La tabella seguente riassume, in modo operativo, quale molecola o formulazione risulti più razionale in base all'obiettivo. Le dosi riportate corrispondono alle quantità più studiate e non sostituiscono la valutazione individuale.

Obiettivo clinico o biologico	Molecola o formulazione più razionale	Dose orientativa studiata	Nota pratica
Mantenimento generale dello stato omega-3	EPA + DHA; nessun motivo generale per relegare il DHA a quota minima	Variabile secondo dieta e formulazione	Non esiste un rapporto EPA:DHA universalmente ottimale.
Voler aumentare direttamente il DHA corporeo	DHA preformato	Dose variabile in base al prodotto e al contesto	Più prevedibile rispetto al tentativo di ottenerlo aumentando soltanto l'ALA.
Trigliceridi elevati	EPA oppure EPA + DHA ad alte dosi	4 g/die	Indicazione con evidenza biochimica robusta sulla riduzione dei trigliceridi.
Rischio cardiovascolare residuo in soggetti selezionati	EPA puro (icosapent ethyl)	4 g/die	È la formulazione con la prova clinica più solida sugli eventi cardiovascolari.
Depressione maggiore come aggiunta	EPA-predominante	Circa 1–2 g/die di EPA, con EPA:DHA > 2:1 negli studi favorevoli	Segnali clinici più consistenti rispetto a formulazioni DHA-predominanti.
Retina, fotorecettori e nervo ottico	DHA prevalente	Circa 1 g/die di DHA negli studi più coerenti	Razionale biologico forte; evidenza clinica ancora non definitiva.
Cervello, membrane neuronali e sviluppo neurologico	DHA prevalente	Circa 0,8–2 g/die di DHA a seconda del contesto	Il DHA ha un ruolo strutturale molto maggiore dell'EPA in questi tessuti.
Gravidanza e sviluppo fetale	DHA, con eventuale quota di EPA	Secondo raccomandazioni ostetriche e prodotto utilizzato	Il DHA è di particolare interesse per sviluppo neurologico e retina.
MCI o neuroprotezione precoce	DHA prevalente ± EPA	Circa 0,8–2 g/die di DHA	Possibili benefici su alcuni domini cognitivi; evidenza eterogenea.
Ulcere venose croniche	EPA + DHA	EPA 2,5 g + DHA 0,5 g/die per 8 settimane	Segnale promettente come supporto alla terapia compressiva; dati ancora preliminari.
Stasi venosa, flebite, linfedema	Nessuna formulazione con efficacia specifica dimostrata	Nessuna dose validata	Esiste un razionale biologico ma non un'indicazione terapeutica consolidata.

Conclusioni

Gli omega-3 mostrano con particolare chiarezza perché la nutraceutica richieda due letture contemporanee. La biochimica descrive ciò che una molecola può fare; la clinica verifica se quell'azione produce un beneficio misurabile. EPA e DHA appartengono alla stessa famiglia ma differiscono per distribuzione, metabolismo e prove terapeutiche. Anche l'acido arachidonico, spesso presentato come antagonista degli omega-3, rimane una componente necessaria delle membrane e della risposta biologica.

Le indicazioni più solide riguardano la riduzione dei trigliceridi con dosi farmacologiche e, in una popolazione cardiovascolare selezionata, la riduzione degli eventi con icosapent ethyl. Nella depressione maggiore esistono dati a favore di formulazioni EPA-predominanti come trattamento aggiuntivo; gravidanza e prematurità mostrano risultati favorevoli per gli omega-3 a lunga catena.

Retina, nervo ottico, neurodegenerazione e numerose condizioni infiammatorie conservano invece una distanza maggiore tra plausibilità biologica e certezza clinica. Nel circolo venoso emergono segnali sulla trombosi e sulle ulcere venose, mentre stasi venosa, flebite e linfedema non dispongono ancora di dosi o indicazioni terapeutiche validate. La conversione scarsa e variabile dell'ALA fino al DHA giustifica una particolare attenzione al DHA preformato quando il bersaglio è strutturalmente DHA-dipendente, senza imporre per questo un rapporto EPA:DHA universale.

Ne deriva un principio operativo: gli omega-3 non vanno pensati come una terapia autonoma del terreno. Possono correggere un apporto inadeguato, modificare specifici mediatori o risultare utili in indicazioni precise ma la loro potenzialità va valutata dentro un programma complessivo di medicina del terreno. Nutrizione, attività fisica, ritmo sonno-veglia, controllo glicemico-insulinico, stato redox, composizione corporea, microbiota e terapie necessarie definiscono il contesto nel quale EPA e DHA vengono utilizzati. La scelta della molecola, della dose e della formulazione viene quindi dopo la definizione del terreno biologico e degli obiettivi clinici, non prima.

La qualità del prodotto pesa quanto la dose. Un olio ricco di EPA e DHA è chimicamente fragile; trasparenza analitica, controllo dell'ossidazione e dei contaminanti, confezionamento e conservazione determinano la qualità dell'esposizione reale. La domanda utile non è soltanto se gli omega-3 «funzionano», bensì quale molecola venga utilizzata, in quale forma, a quale dose, per quale obiettivo e dentro quale contesto biologico.

Appendice A - Matrice delle evidenze cliniche

Questa matrice riunisce le principali indicazioni analizzate nel volume. Il livello sintetico descrive la solidità dell'evidenza clinica per lo specifico outcome e non il valore biologico della molecola.

Ambito	Molecola/dose di riferimento	Evidenza	Nota pratica
Trigliceridi	EPA o EPA+DHA 4 g/die	Robusta	Effetto biochimico riproducibile; usare formulazioni e controllo clinico appropriati
Eventi CV ad alto rischio con TG elevati	Icosapent ethyl 4 g/die	Robusta in popolazione selezionata	Non estendere il risultato a qualunque fish oil
Prevenzione CV generale	EPA+DHA ~1 g/die	Insufficiente/negativa per endpoint primario	VITAL e ASCEND non hanno dimostrato beneficio globale
Depressione maggiore	EPA netto 1-2 g/die, EPA:DHA >2:1	Moderata, come aggiunta	Valutare diagnosi, terapie e rischio individuale
Ansia	Omega-3 ~2 g/die	Promettente, certezza molto bassa	Non considerare trattamento di prima linea
Schizofrenia	Formulazioni variabili	Insufficiente/negativa complessiva	Possibili sottogruppi da confermare
Retina/AMD	DHA/EPA variabili	Biologia forte, RCT clinici non conclusivi	AREDS2 negativo per aggiunta EPA+DHA
Glaucoma/nervo ottico	DHA ~1 g/die, talvolta con citicolina	Preliminare	Non sostituisce terapia ipotonizzante o follow-up oftalmologico
Alzheimer manifesto	DHA 2 g/die	Negativa	Trial ADCS non ha rallentato il declino

Ambito	Molecola/dose di riferimento	Evidenza	Nota pratica
MCI	DHA 0,8-2 g/die	Promettente ma eterogenea	Possibili benefici su alcuni domini cognitivi
Gravidanza/prematurità	LC omega-3, DHA +/- EPA	Favorevole per prematurità	Seguire raccomandazioni ostetriche e qualità del prodotto
Artrite reumatoide	EPA+DHA, dosi variabili	Modesta	Possibile riduzione di alcuni marker o uso di FANS
IBD	EPA+DHA variabili	Insufficiente	Non supportato come mantenimento affidabile della remissione
Tromboembolismo venoso	Nessuna dose terapeutica definita	Osservazionale, non conclusiva	Possibile associazione con minore rischio/recidiva; non usare come alternativa all'anticoagulazione.
Ulcere venose croniche	EPA 2,5 g + DHA 0,5 g/die	Preliminare	Piccolo RCT: minore attivazione neutrofila con compressione standard; efficacia sulla guarigione da confermare.
Stasi venosa / flebite	Nessuna dose validata	Insufficiente	Nessuna prova di efficacia specifica.
Linfedema / stasi linfatica	Nessuna dose validata	Meccanicistica/sperimentale	SPM e 15-LO sono biologicamente interessanti ma non esistono dati clinici sufficienti sulla supplementazione.
Rapporto EPA:DHA nella supplementazione generale	Nessun rapporto universale validato	Biomarcatori favorevoli a rapporti differenti; outcome clinici insufficienti	Il rapporto deve seguire il bersaglio. Non usare 2:1 o 3:1 a favore dell'EPA come criterio universale.

Appendice B - Glossario essenziale

Sigla/termine	Significato
AA	Acido arachidonico, 20:4 n-6
ALA	Acido alfa-linolenico, 18:3 n-3
DGLA	Acido diomo-gamma-linolenico, 20:3 n-6
DHA	Acido docosaesaenoico, 22:6 n-3
DPA	Acido docosapentaenoico, 22:5 n-3
EPA	Acido eicosapentaenoico, 20:5 n-3
FADS1/FADS2	Geni/enzimi coinvolti nelle desaturazioni dei PUFA
ELOVL	Famiglia di elongasi degli acidi grassi
EE	Etil esteri degli acidi grassi

Sigla/termine	Significato
TG / rTG	Trigliceridi naturali / trigliceridi ri-esterificati
PL	Fosfolipidi
PV	Peroxide Value: valore dei perossidi/idroperossidi dell'ossidazione primaria, espresso in mEq O ₂ /kg; va interpretato con p-AV e TOTOX.
p-AV	para-Anisidine Value, indice di ossidazione secondaria
TOTOX	Indice complessivo di ossidazione: 2 x PV + p-AV
SPM	Specialized Pro-resolving Mediators, mediatori specializzati della risoluzione
Omega-3 Index	Percentuale di EPA+DHA nelle membrane eritrocitarie

Bibliografia

- Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the AREDS2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2005-2015. doi:10.1001/jama.2013.4997.
- Akintoye E, Sethi P, Harris WS, et al. Fish Oil and Perioperative Bleeding. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11:e004584. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004584.
- Albert BB, Cameron-Smith D, Hofman PL, Cutfield WS. Oxidation of Marine Omega-3 Supplements and Human Health. *BioMed Res Int*. 2013;2013:464921. doi:10.1155/2013/464921.
- Albert BB, Derraik JGB, Cameron-Smith D, et al. Fish oil supplements in New Zealand are highly oxidised and do not meet label content of n-3 PUFA. *Scientific Reports*. 2015;5:7928.
- Anton A, Garcia V, Muñoz M, et al. The Effect of Oral Citicoline and Docosahexaenoic Acid on the Visual Field of Patients with Glaucoma: A Randomized Trial. *Life*. 2022;12:1481. doi:10.3390/life12101481.
- Bafkar N, Zeraattalab-Motlagh S, Jayedi A, Shab-Bidar S. Efficacy and safety of omega-3 fatty acids supplementation for anxiety symptoms: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Psychiatry*. 2024;24:455. doi:10.1186/s12888-024-05881-2.
- Bannenberg G, Mallon C, Edwards H, et al. Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Content and Oxidation State of Fish Oil Supplements in New Zealand. *Scientific Reports*. 2017;7:1488. doi:10.1038/s41598-017-01470-4.
- Bazan NG, Scott BL. Dietary omega-3 fatty acids and accumulation of docosahexaenoic acid in rod photoreceptor cells of the retina and at synapses. *Ups J Med Sci Suppl*. 1990;48:97-107.
- Bazan NG. Neuroprotectin D1: a DHA-derived mediator that protects brain and retina against cell injury-induced oxidative stress. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
- Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al.; ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1540-1550. doi:10.1056/NEJMoa1804989.
- Burdge GC, Calder PC. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev*. 2005;45(5):581-597. doi:10.1051/rnd:2005047.
- Calder PC, Campoy C, Eilander A, et al. A systematic review of the effects of increasing arachidonic acid intake on PUFA status, metabolism and health-related outcomes in humans. *Br J Nutr*. 2019;121:1201-1214. doi:10.1017/S0007114519000692.
- el Boustani S, Causse JE, Descomps B, Monnier L, Mendy F, Crastes de Paulet A. Direct in vivo characterization of delta 5 desaturase activity in humans by deuterium labeling: effect of insulin. *Metabolism*. 1989;38:315-321. doi:10.1016/0026-0495(89)90117-0.
- García-Layana A, et al. The essential role of docosahexaenoic acid and its derivatives for retinal integrity. 2023. PMID:37201739.
- Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, et al. Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplementation for Treatment of Dry Eye Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cornea*. 2019;38:565-573. doi:10.1097/ICO.0000000000001884.

- GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction. *Lancet*. 1999;354:447-455. PMID:10465168.
- Harris WS, von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med*. 2004;39:212-220.
- Javaid M, Kadhim K, Bawamia B, et al. Bleeding Risk in Patients Receiving Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Am Heart Assoc*. 2024;13:e032390. doi:10.1161/JAHA.123.032390.
- Karppi J, Rissanen TH, Nyyssönen K, et al. Effects of astaxanthin supplementation on lipid peroxidation. *Int J Vitam Nutr Res*. 2007;77(1):3-11. doi:10.1024/0300-9831.77.1.3.
- Kaur G, Cameron-Smith D, Garg M, Sinclair AJ. Docosapentaenoic acid (22:5n-3): a review of its biological effects. *Prog Lipid Res*. 2011;50:28-34. doi:10.1016/j.plipres.2010.07.004.
- Khabor Z, Abdelhafez A, Camponovo F, Joyce P, Garcia-Bennett A. Role of the EPA:DHA dosing ratio in omega-3 supplements on blood fatty acid profiles and inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2026;66(20):3866-3887. doi:10.1080/10408398.2026.2615693.
- Kostik V, et al. Assessment of Lipid Quality in Commercial Omega-3 Supplements Sold in the French Market. 2022. PMID:36291569.
- Lin CY, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on the treatment of schizophrenia: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2025;25:1076. doi:10.1186/s12888-025-07508-6.
- Lombardi M, Carbone S, Del Buono MG, et al. Omega-3 fatty acids supplementation and risk of atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7:e69-e70. doi:10.1093/ehjcvp/pvab008.
- Loukil I, Mutch DM, Plourde M. Genetic association between FADS and ELOVL polymorphisms and the circulating levels of EPA/DHA in humans: a scoping review. *Genes Nutr*. 2024;19:11. doi:10.1186/s12263-024-00747-4.
- Lu FSH, Bruheim I, Haugsgjerd BO, Jacobsen C. Effect of temperature towards lipid oxidation and non-enzymatic browning reactions in krill oil upon storage. *Food Chem*. 2014;157:398-407. doi:10.1016/j.foodchem.2014.02.059.
- Ma B, Lu J, Kang T, et al. Astaxanthin supplementation mildly reduced oxidative stress and inflammation biomarkers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Res*. 2022;99:40-50. doi:10.1016/j.nutres.2021.09.005.
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al.; VITAL Research Group. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:23-32. doi:10.1056/NEJMoa1811403.
- McDaniel JC, Szalacha L, Sales M, Roy S, Chafee S, Parinandi N. EPA + DHA supplementation reduces PMN activation in microenvironment of chronic venous leg ulcers: a randomized, double-blind, controlled study. *Wound Repair Regen*. 2017;25(4):680-690. doi:10.1111/wrr.12558.

Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:CD003402. doi:10.1002/14651858.CD003402.pub3.

National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Omega-3 Fatty Acids: Fact Sheet for Health Professionals. Accessed 2026.

Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324:2268-2280.

Ottestad I, Vogt G, Retterstøl K, et al. Oxidised fish oil does not influence established markers of oxidative stress in healthy human subjects: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2012;108:315-326. doi:10.1017/S0007114511005484.

Pham TPT, Hoang TV, Cao PTN, et al. Comparison of Omega-3 polyunsaturated fatty acids bioavailability in fish oil and krill oil: Network meta-analyses. *Food Chem X.* 2024;24:101880. doi:10.1016/j.fochx.2024.101880.

Plourde M, Cunnane SC. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32(4):619-634. doi:10.1139/H07-034.

- Quinn JF, Raman R, Thomas RG, et al. Docosahexaenoic Acid Supplementation and Cognitive Decline in Alzheimer Disease: A Randomized Trial. *JAMA*. 2010;304:1903-1911. doi:10.1001/jama.2010.1510.
- SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24:87-138.
- Sepidarkish M, Akbari-Fakhrabadi M, Daneshzad E, et al. Effect of omega-3 fatty acid plus vitamin E co-supplementation on oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2020;39(4):1019-1025. doi:10.1016/j.clnu.2019.05.004.
- Serfert Y, Drusch S, Schwarz K. Chemical stabilisation of oils rich in long-chain polyunsaturated fatty acids during homogenisation, microencapsulation and storage. *Food Chem*. 2009;113(4):1106-1112. doi:10.1016/j.foodchem.2008.08.079.
- Simeonova R, et al. Comparative Bioavailability of DHA and EPA from Microalgal and Fish Oil in Adults. 2025. PMID: 41096614; PMCID: PMC12524788.
- Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, et al. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140:e673-e691. doi:10.1161/CIR.0000000000000709.
- Su KP, Bailey-Bourjus J, de Guglielmo G, et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Psychother Psychosom*. 2019. PMID:31480057.
- Tan K, Lim L, Peng Y, Cheong KL. Effects of food processing on the lipid nutritional quality of commercially important fish and shellfish. *Food Chem X*. 2023;20:101034. doi:10.1016/j.fochx.2023.101034.
- von Schacky C, Harris WS. Why docosapentaenoic acid is not included in the Omega-3 Index. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018;135:18-21. doi:10.1016/j.plefa.2018.06.003.
- Wang X, et al. Screening of highly effective mixed natural antioxidants to improve the oxidative stability of microalgal DHA-rich oil. *RSC Adv*. 2021;11:16636-16645. doi:10.1039/D0RA10312H.
- Wang Y, Liu Y, Ma L, et al. The oxidation mechanism of phospholipids in Antarctic krill oil promoted by metal ions. *Food Chem*. 2020;333:127448. doi:10.1016/j.foodchem.2020.127448.
- Weisinger HS, Armitage JA, Sinclair AJ, et al. The role of docosahexaenoic acid in retinal function. *Lipids*. 2001;36:1159-1166. doi:10.1007/s11745-001-0796-3.
- Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al.; JELIS Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients. *Lancet*. 2007;369:1090-1098. doi:10.1016/S0140-6736(07)60527-3.
- Zamora A, Noug   M, Verdu L, et al. 15-Lipoxygenase promotes resolution of inflammation in lymphedema by controlling Treg cell function through IFN-  . *Nat Commun*. 2024;15:221. doi:10.1038/s41467-023-43554-y.
- Zhang Y, Ding J, Guo H, Liang J, Li Y. Associations of Fish and Omega-3 Fatty Acids Consumption With the Risk of Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Front Nutr*. 2020;7:614784. doi:10.3389/fnut.2020.614784.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia e biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che

regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.0 - 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.