

CARAMIA G.

Gli Acidi Grassi Essenziali in Neonatologia e Pediatria

PROGRESS IN NUTRITION 1, 3-4, 1999

*Non c'è sogno che non possa
essere sognato, purchè si sappia
sopportare l'alba*
C.C.

Introduzione

Gli acidi grassi essenziali (AGE o EFAs = essential fatty acids) scoperti da George e Mildred Burr nel 1929 (1) sono nutrienti polinsaturi che come le vitamine ed alcuni aminoacidi devono essere introdotti con la dieta non potendo essere sintetizzati nell'organismo.

Vengono considerati essenziali due acidi grassi: l'ac. linoleico della serie n-6 e l'ac. alfa linolenico della serie n-3. Attraverso operazioni enzimatiche di desaturazione e di allungamento, di cui si conoscono solo in parte i meccanismi biochimici di regolazione, l'organismo, in condizione di salute normale, produce da questi alcuni derivati, o essenziali di derivazione a lunga catena (LCPs), quali l'ac. gammalinolenico (GLA), l'ac. diomogammalinolenico (DGLA), l'ac. arachidonico (AA) della famiglia n-6 e l'ac. eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA) della famiglia n-3 (2, 3).

Nel 1976, circa 50 anni dopo la loro scoperta, è stato individuato sperimentalmente il fenomeno della biomagnificazione cioè la

concentrazione e trasferimento in gravidanza nel circolo fetale, funicolo, fegato e cervello, di due derivati degli acidi grassi essenziali: l'AA e il DHA. Con il progressivo aumento dell'età gestazionale si ha anche un progressivo aumento di concentrazione di questi acidi grassi polinsaturi nel sangue del cordone ombelicale e il processo di biomagnificazione raggiunge il massimo negli ultimi periodi della gravidanza (4, 5, 6, 7, 8).

Recenti studi hanno infatti evidenziato che il cervello fetale acquisisce circa 21 mg di DHA alla settimana durante l'ultimo trimestre di gestazione (4), e che esistono stretti rapporti fra i vari acidi grassi polinsaturi ed il plasma fetale e materno (4, 9, 10). Infatti l'acido linoleico rappresenta il 10% di tutti gli acidi grassi presenti nel cordone ombelicale rispetto al 30% del plasma materno, la concentrazione di A.A. è doppia nel cordone ombelicale rispetto a quella materna cioè pari a circa il 10% contro il 5%, l'acido alfa-linolenico nel neonato è la metà rispetto a quello presente nell'organismo materno, mentre la concentrazione di DHA è il doppio cioè circa il 3% contro l'1,5% nella madre. Questi andamenti documentano appunto la selettività della biomagnificazione dell'A.A. e del DHA nei vari passag-

gi madre-feto-neonato per cui lo stato materno degli AGE (Ac. linoleico e Ac. alfa - linolenico) rappresenta un punto cruciale delle correlazioni lipidiche materno-fetali, in quanto da ciò dipende la possibilità delle conversioni a GLA, DGLA, A.A. e ad EPA e DHA e quindi del passaggio al feto. Da quanto sopra esposto appare evidente che il neonato pretermine viene a trovarsi in una condizione svantaggiata non solo perchè non ha potuto vivere nel grembo materno il tempo necessario per utilizzare ed accumulare i suddetti elementi essenziali ma anche perchè l'organismo del pretermine, per la sua immaturità, non è in grado di mettere in atto in maniera ottimale quei meccanismi biochimici di desaturazione ed allungamento che permettono di ottenere, dai rispettivi precursori, quantità adeguate di AA e di DHA (4,5,6).

Inoltre poiché con i sistemi e le abitudini alimentari di oggi il livello materno di DHA è di solito basso e la gravidanza si associa ad una mobilitazione di DHA dai depositi, questi rischiano di non venire più rimpiazzati dopo il parto e di diminuire progressivamente con il ripetersi delle gravidanze (6, 7, 8, 9, 10).

Un'accurata valutazione dei livelli di AGE ed LCPs durante la gravidanza è pertanto di estrema importanza al fine di poter stabi-

lire un opportuno intervento nutrizionale, che potremmo definire di tipo farmacologico, per impedire che, in caso di nascita pre-termine o di carente condizione materna, non vengano compromesse varie funzioni metaboliche fra cui le più importanti sono soprattutto la funzione visiva e cerebrale ma anche l'evoluzione verso l'atopia (11) e altre patologie (12).

Uno stato nutrizionale adeguato della madre è certamente importante anche se la dieta non è l'unico fattore responsabile del contenuto di acidi grassi nel latte materno dato che si ritiene incida solo per il 30% mentre per il restante 70% è dovuto a fattori metabolici ancora oggetto di studio.

Funzioni degli Acidi Grassi Essenziali

In considerazione di quanto sopra e dai dati della letteratura potremmo affermare che agli AGE spettano tre importanti funzioni, peraltro fra loro strettamente collegate (13), che vengono influenzate dall'apporto qualitativo e quantitativo dei lipidi alimentari:

- funzione strutturale
- funzione metabolica
- funzione di trasporto di altri lipidi, soprattutto colesterolo.

Funzione strutturale

Gli acidi grassi essenziali e i loro derivati sono importanti componenti dei lipidi strutturali, i lipidi cioè coinvolti, a differenza di quelli di deposito, nella costituzione delle membrane cellulari di tutto l'organismo ma in particolare dei neuroni, dei nervi, delle guaine mieliniche, della retina, del cuore, dei vasi della crisi ematica (14), determinando un corretto grado di fluidità.

Le membrane cellulari pertanto mantengono l'equilibrio dell'organismo e regolano gli scambi nutritivi, favoriscono la corretta idratazione dei tessuti, gli scambi metabolici e la comunicazione.

Numerose proprietà delle membrane cellulari quali il legame agli enzimi, la funzione recettoriale, di trasporto, l'aggregazione piastrinica, l'immunità, e di conseguenza alcuni quadri clinici, sono condizionati dalla presenza degli AGE (14, 15) (Tab. 1). Va inoltre rilevato che quanto più una membrana è "insatura" e in forma "cis", tanto più è metabolicamente attiva (2) e che gli aminofosfolipidi, ugualmente ricchi di DHA, sono localizzati, primariamente, nel foglietto interno della membrana plasmatica con l'effetto di conferire un più elevato grado di insaturazione e fluidità nel microambiente. Gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-6 ed omega-3, costituiscono il 20% della materia soli-

da del cervello. Il DHA è il maggior componente del cervello delle strutture visive e delle membrane eccitabili e si ritiene che eserciti una importante influenza sulla stabilità della membrana e sulle proprietà funzionali delle proteine di membrana anche di tutte le cellule dei vari parenchimi (6, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24).

Nelle strutture nervose i fosfolipidi, ricchi di DHA, sono i lipidi maggiormente rappresentati nelle membrane ed in particolare la fosfatidiletanolamina e la fosfatidiletanolamina costituiscono l'80-85% di tutte le frazioni fosfolipidiche, mentre la fosfatidilserina, lipide specifico delle neuromembrane, ed il fosfatidilinositolo coinvolto in numerosi processi di mediazione recettoriale di membrana, rappresentano invece la parte minoritaria del pool fosfolipidico di membrana (23).

Da quanto sopra esposto appare evidente che l'organismo umano, in particolare il bambino ed ancora più il feto, il cui cervello si sviluppa massimamente durante la vita fetale ed immediatamente post-natale e nella crescita del quale sono concentrate più del 50% delle energie totali spese in tale epoca (14, 25), ha un elevato bisogno lipidico quantitativo (25), ma soprattutto necessita qualitative di acidi grassi essenziali (26, 27). Il cervello fetale usa soltanto gli LCPs e non i precursori AGE,

e la placenta, che li estrae entrambi dalla circolazione materna, ha un compito essenziale nella corretta nutrizione del feto (14, 27).

Durante la gravidanza c'è pertanto un aumentato fabbisogno di acidi grassi essenziali, che sono fra l'altro necessari per la crescita della placenta, della ghiandola mammaria, per la espansione del volume sanguigno, e quindi per lo stesso feto (14, 15).

Anche l'acido arachidonico, deputato soprattutto alla crescita del feto, è un componente delle membrane eccitabili, ma svolge un ruolo di secondo messaggero e di precursore di molti ormoni locali. Entrambi hanno due ruoli maggiori: formano la struttura delle membrane cellulari e partecipano alla sintesi di sostanze ad attività simil ormonale dando luogo alla comunicazione biochimica attraverso derivati proteici quali i Leucotrieni e lipidici quali le Prostaglandine e i Trombossani (Tab. 1). Molte ricerche hanno dimostrato che tali acidi grassi, oltre a conferire alle membrane le caratteristiche di fluidità e flessibilità, modulano anche i recettori, l'AT-Pasi, la conduzione nervosa, il rilascio e l'azione dei trasmettitori post - sinaptici e, in forma libera, regolano i canali ionici;

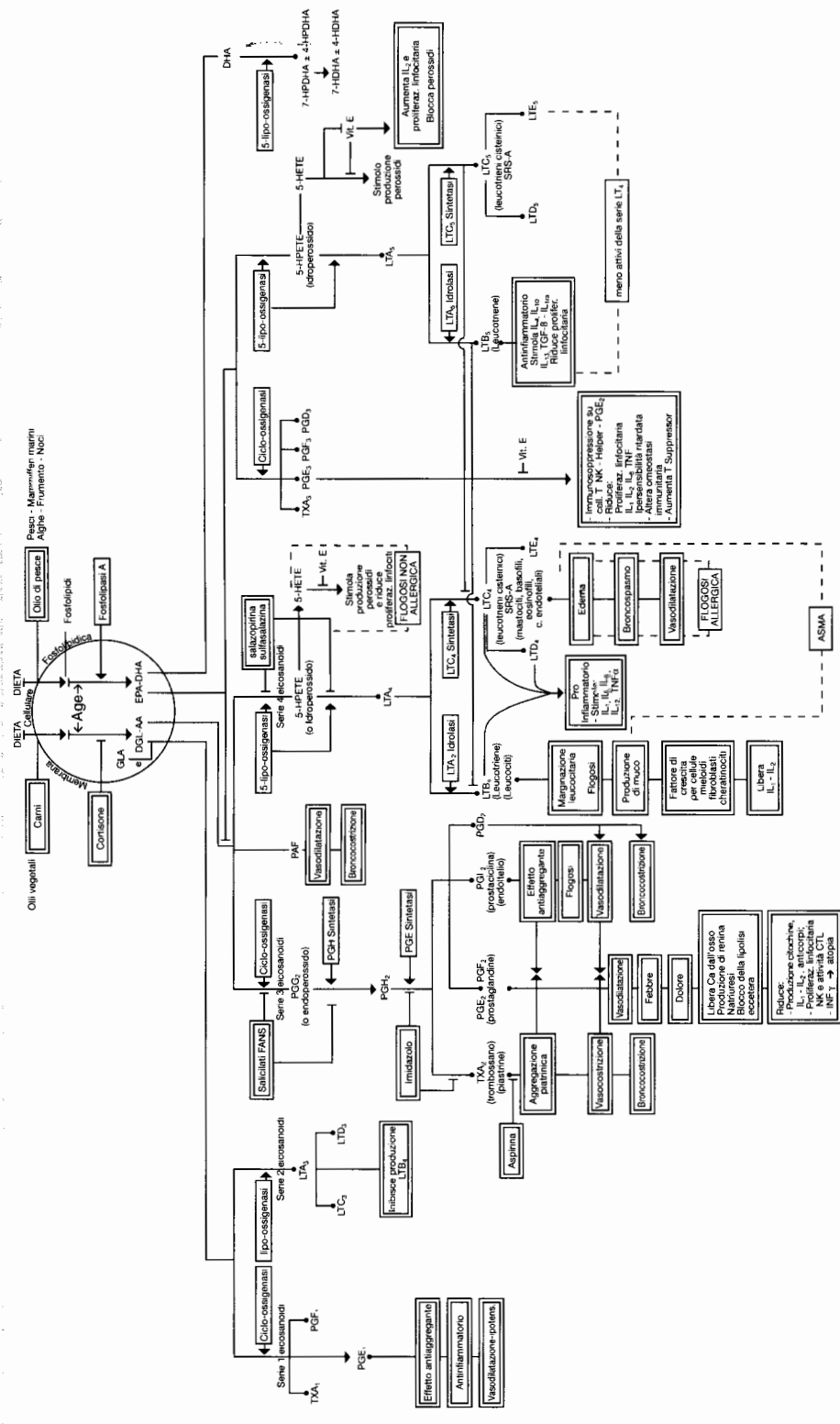
Come già detto, un deficit di AGE a questo livello può danneggiare in progressione placenta, sistema vascolare, cervello e siste-

ma nervoso fetale nel suo complesso, con potenziali conseguenze a lungo termine nel bambino e nell'adulto.

In quest'ultimo il DHA è presente in elevate quantità nel cervello, nella retina e nella membrana acrosomiale degli spermatozoi, in modo particolare negli aminofosfolipidi. Esso è tenacemente conservato in questi tessuti a conferma dell'importanza del suo ruolo e vi sono fondati motivi per ritenere che il declino, con l'avanzare dell'età, degli acidi grassi polinsaturi in molti tessuti, sia riconducibile sia alla carenza nella dieta, sia alle maggiori richieste sia ai fenomeni di perossidazione e/o di autossidazione degli stessi acidi grassi (23, 28).

A conferma di ciò va ricordato che la rodopsina, fotorecettore proteico della retina responsabile della visione, che ha la funzione di convertire la luce in una risposta biochimica e quindi nervosa, richiede per la sua attività il DHA ed è stato documentato che l'assenza di questo derivato essenziale inibisce la fotorisposta completa di tale proteina.

È quindi chiaro il ruolo di primo piano della qualità e quantità dei lipidi della dieta e di conseguenza come un elevato apporto di grassi saturi, fatto che di per se stesso implica una deficienza di grassi essenziali polinsaturi, causi danno alla cute, ai capillari, alle cellule



cardiache, al cervello e a tutti gli altri parenchimi.

Funzione metabolica

Gli acidi grassi essenziali sono importanti anche perché alcuni di essi o dei loro derivati (il DGLA, l'AA, l'EPA, il DHA) sono, come già accennato, precursori di un gruppo di molecole a vita breve con funzioni ormonosimili: le prostaglandine, le prostaciline, i trombossani, i leucotrieni che possiedono azione di controllo locale su numerose funzioni cellulari, di organi ed apparati. Recenti studi hanno dimostrato come il sistema prostaglandinico, ed in particolare le PGE₁, PGE₂, PGE₃, sono coinvolte nella regolazione di attività tessutali quali l'aggregazione piastrinica, il tono vasocapillare, i meccanismi della infiammazione, la funzionalità dei B e T linfociti ecc. (1, 2, 15, 29, 30, 31, 32, 33, 34).

Dalla Tab. 1 risulta sia la derivazione a cascata delle varie citochine sia la loro azione sui vari organi ed apparati, sia l'antagonismo con azione di blocco delle varie sostanze fra di loro, che favoriscono o inibiscono la formazione di alcune citochine con le conseguenti condizioni patologiche, sia i tentativi, attraverso l'uso di farmaci diversi, di ottenere un blocco o una limitazione di alcune citochine che possono

attivare molteplici condizioni patologiche. L'organismo mantiene il suo normale equilibrio quando vi è un adeguato apporto in proporzioni ottimali dei vari acidi grassi essenziali e dei loro derivati. Potremo pertanto affermare che gli AGE rappresentano il meccanismo di accensione e di equilibrio del sistema immunitario mentre la prevalenza di uno di questi dirige verso una condizione pro o anti infiammatoria.

Da quanto ora riportato è chiaro che il progredire delle conoscenze in ambito metabolico aprirà nuovi e oggi imprevedibili orizzonti alle possibilità terapeutiche (36).

Funzione di trasporto

Importante è pure la funzione di trasporto del colesterolo da parte degli AGE e degli LCPs con cui si lega formando degli esteri. Gli AGE infatti aumentano la escrezione fecale di steroidi quali il colesterolo ed è stato dimostrato che esistono correlazioni fra acidi grassi della dieta e colesterolemia. I composti polinsaturi riducono sia il colesterolo totale, sia la frazione LDL sia la sintesi della HDL e VLDL, aumentando il catabolismo delle apolipoproteine in genere.

Per tale motivo olii di pesce ricchi di acido EPA e di DHA sono in grado di abbassare la concentrazione plasmatica di colesterolo, prevalentemente VLDL e

LDL, e di trigliceridi, fattori questi, al contrario del colesterolo HDL, da tempo noti come fattori di rischio cardiovascolare (32, 33, 34, 35).

Gli acidi grassi polinsaturi, inoltre, sono in grado di ridurre la sintesi epatica sia dei trigliceridi, delle VLDL, sia dell'apoproteina B (che costituisce la parte proteica delle lipoproteine), prevenendo l'aumento del colesterolo plasmatico in seguito alla introduzione alimentare dello stesso (35).

Manifestazioni da carenza

A dieci anni dalla revisione dei Livelli di Assunzione Raccomandati di Energia e Nutrienti per la popolazione Italiana (LARN 1986-87) la Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU) ha elaborato i nuovi criteri. Nella Tab. 2 vengono riportati i livelli giornalieri di assunzione raccomandati degli acidi grassi essenziali n-6 ed n-3 e nella Tab. 3 viene riportato l'apporto lipidico ottimale nelle varie età (LARN 1996).

Dalle tabelle e da quanto sopra esposto appare evidente che ogni cellula ed ogni organo per espletare al meglio le proprie funzioni abbisogna di un apporto ottimale, in base alle esigenze dell'organismo, di AGE e di LCPs per cui i sintomi o le manifestazioni secondarie ad una loro carenza

potrebbero essere schematicamente suddivisi come segue.

• *sintomi da carenza correlati alla funzione strutturale:*

ritardo della crescita;
danni renali;
sterilità;
diminuita fosforilazione ossidativa a livello cellulare e rigonfiamento mitocondriale (38);
aumento della suscettibilità alle infezioni;
aumento della permeabilità all'acqua e fragilità capillare;
riduzione della cicatrizzazione e della capacità rigenerativa dei tessuti;

anomalie della pelle (dermatiti, desquamazione, ipercheratosi, secchezza, delle ferite) (39, 40, 41, 42) condizioni neuropatologiche. Queste sono soprattutto secondarie a carenza nutrizionale di DHA nella fase fetale o di rapido sviluppo del sistema nervoso dato che il DHA è il maggior componente del sistema nervoso e delle membrane eccitabili ed esercita una importante influenza sulla stabilità delle membrane e sulle proprietà funzionali delle proteine di membrana. Si può pertanto avere ritardo del normale sviluppo mentale e comportamentale e disturbi visivi.

• *sintomi da carenza correlati alla funzione metabolica:*

aggregazione anomala dei trombociti (43);

Categoria	Età (Anni)	Ω 6		Ω 3	
		% Energia	G / die	% Energia	G / die
Lattanti	0,5 - 1	4,5	4	0,2 - 0,5	0,5
Bambini	1 - 3	3	4	0,5	0,7
	4 - 6	2	4	0,5	1
	7 - 10	2	4	0,5	1
Maschi	11 - 14	2	5	0,5	1
	15 - 17	2	6	0,5	1,5
	= 18	2	6	0,5	1,5
Femmine	11 - 14	2	4	0,5	1
	15 - 17	2	5	0,5	1
	= 18	2	4,5	0,5	1
Gestanti		2	5	0,5	1
Nutrici		2	5,5	0,5	1

Allattamento al seno	50%	delle calorie totali
Infanzia e adolescenza	27-30%	delle calorie totali
Ac. grassi saturi	max 10%	delle calorie totali
Ac. grassi monoinsaturi	12-15%	delle calorie totali
Rapporto omega 6/omega 3	Lattante 8:1	
	II - III Infanzia 5 : 1	
	Adulti 5 - 10 : 1	
Colesterolo	Adolescenti-adulti max 300 mg./die	

ipertensione arteriosa (4);
riduzione della contrattilità del miocardio;
alterazione della normale funzione immunitaria;

• *sintomi da carenza correlati al ruolo di trasporto:*

alterazioni del trasporto di lipidi e colesterolo (38);

rallentato catabolismo epatico del colesterolo (45, 46).

Dopo la fase di deplezione, gli acidi grassi omega-3, se somministrati in dosi adeguate, sono rapidamente e selettivamente reincorporati dal momento della loro riassunzione. Con gli aminofosfolipidi ricchi di DHA essi sono

localizzati, primariamente, nel foglietto interno della membrana plasmatica con l'effetto di conferire un più elevato grado di insaturazione e fluidità nel microambiente: non sempre però, come ad esempio per i danni alla retina e/o al sistema nervoso, il possibile danno funzionale determinato dalla loro carenza viene riparato e/o annullato.

Considerazioni conclusive

Da quanto su riportato risulta chiaro quanto sia importante una adeguata assunzione alimentare lipidica in tutte le epoche della vita. In linea generale si può affermare che nel nostro Paese sono rare le condizioni di deficit di acidi grassi essenziali per le caratteristiche della nostra dieta che permette una corretta assunzione di tali nutrienti anche in quei soggetti che vivono in condizioni disagiate. Ciò nonostante stati di deficienza acuta di AGE si sono avuti in prematuri (30) ed in neonati allattati con latti artificiali a basso contenuto di acidi grassi essenziali, i quali manifestavano in particolare pelle secca, squamosa ed eczematosa ed irritabilità, sintomatologia che spariva rapidamente con l'aggiunta di AGE al latte (1-2).

Per quanto concerne il neonato alimentato al seno da una nutrice

sana, questi riceve livelli adeguati di AGE della serie n-6 e della serie n-3 che portano ad una ottimale maturazione strutturale e funzionale del cervello, della retina, del cuore e vasi, della crisi ematica, dei tessuti ectodermici e dei meccanismi naturali di difesa (25, 17, 18, 19, 47, 21, 22, 23, 24, 48).

In particolare il latte materno, che contiene acido gammalinolenico, è più adeguato di quei latti che contengono solo acido linoleico, dato che quest'ultimo deve essere a sua volta metabolizzato in acidi grassi funzionali (acido gamma e diomogammalinoleico) da parte dell'enzima delta - 6 - desaturasi (1, 2, 14, 28, 29). Pertanto i soggetti allattati artificialmente, con latti non adeguati, possono presentare un deficit di LCPs per ridotto apporto. Gli immaturi invece possono sia avere un elevato e/o maggiore fabbisogno di tali nutrienti sia un apporto non adeguato con i latti in polvere, ed infine presentare, un deficit anche per immaturità o per una qualche azione inibente, sulla delta-6 desaturasi che trasforma gli AGE precursori nei LCPs derivati.

Fra i fattori che possono inibire l'attività del suddetto enzima, rendendo quindi inutilizzabili quantità anche sufficienti di precursori introdotti con la dieta vanno ricordati: (1)

1) il digiuno, 2) la dieta ipoproteica, 3) i glucocorticoidi, 4) l'adre-

nalina, 5) i grassi saturi e gli acidi grassi in forma "trans" contenuti in quantità elevate nelle margarine ed in alcuni grassi vegetali da cucina ed inoltre in tutti i cibi trattati, compresi i prodotti da forno, i dolciumi, i cibi fritti, 6) il diabete, 7) i virus oncogeni, 8) le radiazioni ionizzanti, 9) l'alcool etilico, 10) l'invecchiamento.

Veri stati di deficienza cronica sembrano oggi essere rari (31), anche se vanno tenuti presenti poiché numerose patologie sembrano correlate con un ridotto apporto di acidi grassi polinsaturi rispetto ai saturi.

E' infatti certo che forti dosi di AGE hanno effetti positivi in vari stati patologici, quali:

l'eczema atopico, il diabete, le malattie cardiovascolari, in quanto abbassano il colesterolo LDL, la pressione arteriosa, inibiscono l'aggregazione piastrinica, (32, 33, 43, 44, 46), la mastodinia e la sindrome pre-mestruale, l'alcolismo.

Per quanto riguarda L'ECZEMA ATOPICO, condizione alquanto frequente in età pediatrica, c'è da sottolineare che si sviluppa spesso durante il passaggio dall'alimentazione con latte materno, che contiene GLA, a quella con latte artificiale, privo di AGE. L'eczema è stato curato con elevate dosi di LA o, meglio ancora, per la sua maggiore efficacia, con dosi più basse di GLA: un ipotetico mec-

canismo sembra essere la regolazione dei linfociti T suppressor, difettosi nei pazienti affetti, da parte delle PGE₁ (1-39).

Nel DIABETE invece si osserva una inibizione dell'enzima delta-6-desaturasi, con conseguente deficit di LCPs e di conseguenza di PGE₁. Dal momento che le PGE₁ potenziano gli effetti dell'insulina, ne consegue una insulino-resistenza. Si comprende quindi l'utilità dell'assunzione di acidi grassi essenziali, specialmente di GLA, in dosi adeguate. Inoltre si è visto che l'introduzione di forti quantità di AGE, in particolare di acido linoleico possono prevenire le complicanze cardiovascolari e retiniche del diabete probabilmente per un effetto protettivo dei metaboliti dell'acido linoleico ed alfa-linolenico nei confronti di tali organi (1-48).

In conclusione, dunque, l'uso di latte ed alimenti in genere contenenti acidi grassi essenziali schiude anche in età pediatrica nuovi orizzonti sia nell'alimentazione del soggetto normale, sia in alcuni stati patologici. Una corretta alimentazione contenente quantità adeguate, ed in proporzioni tra loro equilibrate, fin dai primi giorni di vita, e soprattutto nel pretermine, è la base di un buono stato di salute ed una misura preventiva nei confronti delle più svariate patologie (15-28).

Per i suddetti motivi, sono entrati

in commercio latte integrati contenenti acidi grassi omega 3 e omega 6 e per la gravida di DHA, per prevenire forme fruste di deficit di acidi grassi essenziali, che, per il quadro clinico sfumato e comune a tante altre patologie, possano sfuggire e non essere diagnosticate determinando talora danni irreparabili. Inoltre sono in corso studi su miscele lipidiche e vengono commercializzati preparati farmaceutici contenenti tali sostanze sempre in proporzioni equilibrate, che vengono sempre più impiegati soprattutto in patologie infiammatorie croniche (artrite reumatoide, morbo di Chron, Fibrosi cistica) (36).

Bibliografia

1. Horrobin D.F.: Acidi grassi essenziali.- un'analisi. *Nutrizione Umana* 1989; 4: 1.
2. Turchetto E.: Acidi grassi essenziali (AGE) nell'alimentazione neonatale. *Atti: La teoria e la pratica nella assistenza del neonato. Follow up - Esperienze* 1990; 47.
3. Cocchi M., Lercker G., Turchetto E., Savioli G.: High resolution gas chromatography (HRGC) of the lipids extracted from blood serum. *HRC&CC*, 1984; 7: 274.
4. Hornstra G.: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995; 61: 57.
5. Uauy R.D., Birch D.G., Birch E.E., Tyson J.E.: Effect of dietary n-3 fatty acids on retinol function of very low birthweight neonates. *Ped. Res.* 1990; 28: 485.
6. Neuringer M., Anderson G.J., Conner W.E.: The essentiality of n-3 fatty acids for the development and function of the retina and brain. *Ann. Rev. Nutr.* 1988; 8: 517.
7. Cocchi M., Noble R.C.: Ruolo del DHA nello sviluppo embrionale. *Nutrizione* 1992; 15: 23.
8. Cocchi: The significance of n-3 fatty acids in foetal /neonatal development and some alternative sources. *Proceedings of the nutrition society* 1993; 52: 224.
9. Dutta-Roy A.K.: In Huang Ys, Milles D.E. eds. Gamma - linolenic acid: metabolism and its role in nutrition and medicine campaign. In *AOCS press* 1996; 42-52.
10. Martinez M.: Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during human development. *J. Pediatr.* 1992; 120 s: 129.
11. Duchan G., Jacob T. J.: Calcium and the physiology of cataract. *Ciba found. Symp.*, 1984; 106: 132.
12. Socha P., Koletzko B., Swiatkowska E., Pawlowska J., Stolarczyk A., Socha J.: Essential fatty acid metabolism in infants with cholestasis. *Acta Paediatrica* 1998; 87: 278.
13. Caramia M., Nobilini A.: Il ruolo degli acidi grassi essenziali in età

- pediatrica. Fano *Pediatrica* 1990; 49-55.
14. Crawford M.A., Doyle W., Drury P., Leighfield M., Leyton J.: The essential role of n-6 and n-3 fatty acids during development. *Atti: 3rd International Symposium on nutritional and gastrointestinal Problems in Child hood* 1987; 105
 15. Moore S.A.: Cerebral endothelium and astrocytes co-operate in supplying docosahexaenoic acid to neurones. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1993; 331: 229.
 16. Warthon B.: Food for the brain. *Bambino Progetto Salute.* 1991; 44-51.
 17. Caramia G., Ruffini E., Brunelli G., Catalani MP, et Al.: Studio del metabolismo lipidico nei nati sottopeso (LVWI). Ruolo degli acidi grassi essenziali nella dieta. Nota 1. *Bambino: Progetto Salute* 1993; 207-208.
 18. Caramia G., Ferretti G., Wuyiyong W., Taus M., et Al.: Studio del metabolismo lipidico dei nati sottopeso (LBWI). Composizione e fluidità della membrana eritrocitaria: relazione fra allattamento materno e formule. Nota IV. *Bambino Progetto Salute.* 1993; 214-217.
 19. Lucas A.: Early diet and later outcome in premature babies. *Bambino Progetto Salute* 1993; 44-51.
 20. Cocchi M.: Acidi grassi polinsaturi, cervello e membrana. *Bambino: Progetto Salute* 1997; 161-166.
 21. Berra B., Adorni L., Montorfano G., Rapelli S.: Lipid composition in Human red blood cell membranes during diet with goat dairy products as compared to diet with olive oil. *La rivista italiana delle sostanze grasse.* Vol. LXXIV -luglio 1997.
 22. Cocchi M., Frega N., Marinelli M., Gagliardini R., Caramia G.: Acidi grassi n-6 ed n-3: equilibrio metabolico ed eicosanoidi nella fibrosi cistica. *Bambino Progetto Salute* 1998; 7-58.
 23. Cocchi M.: Cervello, retina e fertilità. *Il Segnale Editore* 1998.
 24. Ferretti G., Taus M., Wu yi Yong, Valsasina R, Bertoli E., Ruffini E., Caramia G.: Plasma lipoprotein composition and erythrocyte membrane fluidity in low birth weight infant: a relationship between feeding with maternal milk or adapted formulas. *Eur J Clin Nutr* 1999; in stampa.
 25. Hernell O.: The Requirements and Utilization of Dietary Fatty Acids in the Newborn Infant. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* 1990; 365: 20.
 26. Martinez M., Ballabriga A.: Effects of Parenteral Nutrition with High Doses of Linoleate on the Developing Human Liver and Brain. *Lipids* 1987; 3: 133.
 27. Crawford M.A., Hassam A.G., Williams G., Whitehouse W.L.: Essential fatty acids and fetal brain growth. *Lancet* 1976; 23: 452.
 28. Galli C.: Influenza dei grassi alimentari sui fattori di rischio nella patologia Aterosclerotica. *Nutrizione Umana* 1989; 6: 1.
 29. Calatroni A., Giorianni C., Manasseri L., Muraca U.: I principali enzimi del metabolismo dell'acido arachidonico ed i ruoli funzionali dei loro prodotti. *Atti Tavola Rotonda: Gli acidi grassi essenziali dopo 60 anni nella ricerca e nella realtà.* Taormina, 1989; SINU.
 30. Farrel P.M., Gutcher G.R., Palta M., De Mets D.: Essential fatty acid deficiency in premature infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 1988; 48: 220.
 31. Bjerve K.S., Thoresen L., Borsting S.: Linseed and cod liver oil induce rapid growth in a 7-year-old girl with N-3 fatty acid deficiency. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 1988; 12: 52.
 32. Sanders T.A.B.: Fatty Acids and Lipoproteins. *Atti Nato Advanced Research Workshop on Dietary n 3 and n 6 Fatty Acids: Biological Effects and Nutritional Essentiality, Belgirate (Italia)* 20-23 giugno 1988.
 33. Burn M.L.: Ricerca su dieta e reinfarto: gli effetti sulla mortalità e sul reinfarto miocardico riscontrati modificando l'apporto alla dieta di grassi, pesci e fibre. *Lancet* 1989; 15: 186.

34. Barzanti V., Maranesi M., Cocchi M., Turchetto E.: Effetto di acidi grassi dietetici sulla colesterolemia, sulla trigliceridemia e sul metabolismo lipidico. *Atherosclerosis and Cardiovascular Disease* Vol. 4. Editrice Compositori Bologna 1988.
35. Nestel P. J.: Fish oil attenuates the cholesterol induced rise in lipoprotein cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986; 43: 752.
36. Caramia G., Gagliardini R., Cocchi M., Mozzon M., Frega N.: Apetti teorici nutrizionali e attualità dietetico terapeutiche: intervento mirato sulla fibrosi cistica. *Bambino Progetto Salute* 1999; 314-318.
37. LARN: Livelli di assunzione raccomandati di energia e nutrienti per la popolazione italiana. SINU revisione 1996.
38. Levine P.M.: La integrazione dietetica con acidi grassi potinsaturi omega 3 prolunga la sopravvivenza piastrinica in pazienti con aterosclerosi. *Arch. Intern. Med.* 1989; 48: 149.
39. Wehrmann W.H.: Effetti clinici ed immunologici degli acidi grassi polinsaturi in pazienti con eczema atopico. *Z. Hautkr.* 1987; 62: suppl. 1.
40. Kragballe K.: La psoriasi migliora grazie alla supplementazione della dieta con acidi grassi omega 3 ed omega 6. *Acta Derm. Venereol.* 1989; 69: 75.
41. Vergoesen A.J.: *Essential fatty acids, biomembranes and eicosanoid metabolism-2nd edition.* Academic Press 1989: 17-25.
42. Ottaviani A., Veggetti E., Rapelli S., Berra B.: Acidi grassi essenziali e polinsaturi a lunga catena nel biochimismo cutaneo. *La rivista italiana delle sostanze grasse.* Vol LXXIII - settembre 1996.
43. Knapp I-I.R.: Studio controllato sugli effetti dell'integrazione dietetica con acidi grassi polinsaturi nella ipertensione essenziale. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 94.
44. Wong S., Reardon M., Nestel P.: Reduced trygliceride formation from long-chain polyunsaturated fatty acids in rat hepatocytes. *Metabolism* 1985; 34: 900.
45. Von Schacky C.: Profilassi dell'aterosclerosi con acidi grassi polinsaturi omega 3: Una strategia globale. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107: 890.
46. Axelrod R.: Gli acidi grassi polinsaturi omega 3 nel diabete mellito: un dono dal mare? *Diabetes* 1989; 38: 76.
47. Decsi T., Koleetzk B.: Polyunsaturated fatty acids in infant nutrition. *Acta Paediatr.* 1994; Suppl Apr 83: 31.
48. Wu D., Meydani S.N.: n-3 polyunsaturated fatty acids and immune function. *Proceedings of the Nutrition Society* 1998; 57: 503.