

Acidi grassi polinsaturi: gli omega-3 in età evolutiva

Polyunsaturated fatty acids in childhood

Caramia G.

Key words: lipids, EFA, PUFA n-3.

Abstract

The understanding of the role of lipids has made major advances following the identification, by George and Mildred Burr, of so-called "essential fatty acids", i.e. linoleic acid (LA) and alpha-linolenic acid (ALA). LA is supplied by animal and vegetal fats, while ALA reaches higher levels in breastmilk, fish, and olive oil. For both LA and ALA, the human body depends exclusively on the dietary supply.

These lipids play a major role as structural components of cell membranes, in particular of neurons, nerves, myelinated sheath, retina, vessels, heart, and blood cells; moreover, they act as precursors of several short-life compounds with hormone-like action: prostaglandins, prostacyclins, thromboxanes, leukotrienes, all with a regulatory effect on several cell functions, and on cholesterol pathway.

It has been suggested a "health programming" role for food, due to the impact of the type of feeding on the subsequent neuromotor development, learning abilities, behavior, metabolism, blood pressure, bone mineralization, and degenerative diseases. This is the consequence of changes of the genomic expression, with a guided clone selection. This is in line with the "imprinting hypothesis" proposed by K. Lorenz (1973 Nobel Prize for Physiology and Medicine), who suggested that stimulations at a particular age may drive animal behavior for the rest of their life.

Relazione al Congresso Gli Omega-3 e l'Industria Alimentare Marchigiana, Loreto 31 Ottobre 2001

Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia - Azienda Ospedaliera Materno Infantile "G. Salesi" - Ancona

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author): Giuseppe Caramia - Via Enrico Toti 1, Ancona - tel. 071/36938 - fax 071/3589180 - e-mail: caramiagm@mercurio.it

Riassunto

Le conoscenze sui lipidi hanno segnato importanti tappe evolutive solo dopo la scoperta da parte di George e Mildred Burr degli acidi grassi essenziali, l'ac. linoleico (AL) capostipite della serie omega 6 (n-6), e l'ac. alfa linolenico (AaL) capostipite della serie omega 3 (n-3).

Il primo introdotto con i grassi animali e olii vegetali e il secondo soprattutto con il latte materno, il pesce, l'olio d'oliva e, solo in piccola quota con alcuni vegetali, devono essere assunti con la dieta dato che l'organismo umano non è in grado di sintetizzarli.

Tali lipidi sono importanti per vari aspetti: strutturali, in quanto formano la struttura delle membrane cellulari di tutto l'organismo, in particolare dei neuroni, dei nervi, delle guaine mieliniche, della retina, dei vasi, del cuore, della crasi ematica; funzionali in quanto precursori di un gruppo di molecole a vita breve con funzioni ormono simili: le prostaglandine, le prostacicline, i trombocitani, i leucotrieni che possiedono azione di controllo su numerose funzioni cellulari, di organi ed apparati; di trasporto ed escrezione del colesterolo.

Agli alimenti inoltre è stato riconosciuto anche un potenziale fattore di programmazione della salute dato che esistono finestre sensibili alla nutrizione in termini di conseguenze nell'età successive sullo sviluppo neurologico, l'apprendimento, il comportamento, il metabolismo, la pressione arteriosa, la mineralizzazione dell'osso, le malattie degenerative. Tutto ciò è l'espressione di cambiamenti adattativi nell'espressione genica, con selezione clonale preferenziale differenziata di cellule adattate in tessuti "programmati". Tale concetto innovativo, presenta peraltro un parallelo con quanto evidenziato da K. Lorenz, premio Nobel nel 1973 per la fisiologia e la medicina, sul comportamento animale e denominato "imprinting" in base al quale negli animali stimoli subiti in età sensibili condizionano il loro comportamento per tutta l'età successiva.

Introduzione

Negli ultimi 70 anni le conoscenze sui lipidi hanno segnato alcune tappe evolutive culturali di estrema importanza. Infatti nel 1929 George e Mildred Burr¹ scoprirono gli acidi grassi essenziali (AGE o EFAs essential fatty acids) l'ac. linoleico (AL), capostipite della serie omega 6 (n-6), e l'ac. alfa linolenico (AaL), capostipite della serie omega 3 (n-3), acidi grassi polinsaturi che, per l'intervento di alcuni enzimi, danno luogo a composti a lunga catena (LCPUFA). Questi particolari lipidi, il primo introdotto con i grassi animali e olii vegetali e il secondo soprattutto con il pesce, l'olio d'oliva e, solo in piccola quota con alcuni vegetali, devono, come le vitamine ed alcuni aminoacidi, essere assunti con la dieta dato che l'organismo umano non è in grado di sintetizzarli. Per la caratteristica di essenzialità, questi acidi grassi tempo fa sono stati assimilati alle vitamine ed indicati anche con il termine di vitamina F mentre i vegetali, possiedono delle desaturasi in grado di desaturare l'acido oleico formando prima l'acido linoleico (AL) e quindi l'acido alfa-linolenico (AaL) e le piante marine, in particolare le alghe unicellulari presenti nel fitoplancton, possono effettuare un ulteriore allungamento e desaturazione dell'acido alfa-linolenico ad acido eicosapentaenoico (EPA: C_{20:5}) e ad acido docosaesaenoico (DHA: C_{22:6}). Per tale motivo alcune alghe, e i pesci che le mangiano, rappresentano una importante sorgente di AGE e LCPUFA per l'uomo.

L'organismo umano, in condizione di salute normale, attraverso l'azione enzimatica di desaturazione e di allungamento (Desaturasi ed Elongasi), produce dall'ac. linoleico della serie n-6 derivati essenziali a lunga catena (LCPUFA), quali l'ac. gammalinolenico (GLA), l'ac. diomogammalinolenico (DGLA), l'ac. arachidonico (AA) e dall'ac. alfa linolenico della serie n-3, l'ac. eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA)^{2,3}.

Dall'inizio degli anni '70 in seguito alla constatazione che gli Eschimesi⁴ e, successivamente, alcune popolazioni orientali⁵ che assumono alimenti ricchi di acidi grassi polinsaturi n-3 presentano una bassissima incidenza di malattie cardiovascolari, sono iniziate una serie impressionante di ricerche sulla loro azione e sul ruolo di primo piano che svolgono in ambito strutturale, metabolico e di trasporto condizionando il grado di salute dell'uomo.

Nel 1976, circa 50 anni dopo la loro scoperta, è stato individuato sperimentalmente il fenomeno della biomagnificazione cioè la concentrazione e trasferimento durante la gravidanza nel sangue del cordone ombelicale, circolo fetale, nel fegato e nel cervello, di due derivati a lunga catena degli acidi grassi essenziali: l'acido arachidonico (AA) e l'acido docosaesaenoico (DHA).

Per il fenomeno della biomagnificazione l'AL, che rappresenta il 30% di tutti gli acidi grassi presenti nel plasma materno, costituisce solo il 10% del plasma del cordone ombelicale ma

la concentrazione del suo derivato l'A.A. è doppia nel cordone ombelicale rispetto a quella materna cioè pari a circa il 10% contro il 5%. In ugual misura, l'acido AaL è presente nel plasma materno in una concentrazione doppia rispetto a quella del neonato ma il suo derivato il DHA si trova in una concentrazione doppia nel plasma del neonato cioè circa il 3% contro l'1,5% della madre. 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 gravidanza⁶⁻¹¹. Questi andamenti documentano appunto la selettività della biomagnificazione dell'A.A. e del DHA dalla madre-feto-neonato per cui il livello materno degli AGE (Ac. linoleico ed Ac. alfa linolenico) rappresenta un punto cruciale delle correlazioni lipidiche materno-fetali, in quanto da ciò dipende la possibilità delle loro 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 perché non ha potuto vivere nel grembo materno il tempo necessario per utilizzare ed accumulare i suddetti elementi essenziali ma anche perché l'organismo del pretermine, per la sua immaturità, non è sempre 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^{7,8} per cui le deve assolutamente introdurre dall'esterno.

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 gravidanze⁷⁻¹¹.

Un'accurata valutazione dei livelli di AGE e di PUFA durante la gravidanza sarebbe pertanto di estrema importanza al fine di poter stabilire 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 le più importanti delle quali sono la funzione visiva e cerebrale ma anche l'evoluzione verso le malattie croniche degenerative tipiche dell'età adulta e la predisposizione verso varie condizioni patologiche^{12,13}.

Uno stato nutrizionale adeguato della madre è certamente importante anche al momento dell'allattamento nonostante la dieta non sia l'unico fattore responsabile del contenuto di acidi grassi a lunga catena nel latte materno dato che si ritiene che questa incida nel mantenere costante il loro livello solo per il 30% mentre il restante 70% è dovuto a fattori metabolici ancora oggetto di studio.

Funzioni degli Acidi Grassi Essenziali

Dai dati della letteratura risulta che agli ACE spettano tre importanti funzioni fra loro strettamente collegate¹², 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, dei vasi, del cuore, della crasi ematica¹⁴, condizionando il loro corretto grado di fluidità.

Le membrane cellulari pertanto condizionano la vita stessa di tutte le cellule dell'organismo, 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'immunità, e di conseguenza alcuni quadri clinici, sono condizionati dalla presenza degli AGE^{12,14,15} (Tab. 1). Va inoltre rilevato che quanto più una membrana è "insatura" e in forma "cis", tanto più è metabolicamente attiva² e che gli aminofosfolipidi, ugualmente ricchi di DHA, sono localizzati, primariamente nel foglietto interno della membrana con l'effetto di conferire un più elevato grado di insaturazione e fluidità nel microambiente. Durante la gravidanza c'è pertanto un aumentato fabbisogno di acidi grassi essenziali sia per la crescita della placenta, della ghiandola mammaria, e per la espansione del volume sanguigno sia per la costruzione di nuove cellule nei vari parenchimi fetali^{14,15}.

Il cervello fetale usa soltanto i LCPUFA e non i precursori AGE, e la placenta, che, come su riportato, li estrae entrambi dalla circolazione materna, ha un compito essenziale nella corretta nutrizione del feto^{14,16}.

Gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-6 ed omega-3, costituiscono il 20% della materia solida 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 di tutte le cellule dei vari parenchimi^{6,7,16-27}.

Nelle strutture nervose i fosfolipidi, ricchi di DHA e coinvolti in numerosi processi di mediazione recettoriale di membrana, sono i lipidi maggiormente rappresentati nelle membrane²⁶.

Da quanto sopra esposto appare evidente che l'organismo umano, 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^{16,28}, ha un elevato bisogno lipidico quantitativo²⁸, ma soprattutto necessità qualitative di acidi grassi essenziali e dei loro derivati²²⁻²⁴.

Il DHA, presente in elevate quantità in particolare nel cervello e nella retina, è tenacemente conservato 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, vada ricondotto sia alla carenza nella dieta, sia alle maggiori richieste sia ai fenomeni di perossidazione e/o di autossidazione degli stessi acidi grassi^{24,26,29}. 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 la riduzione di questo derivato essenziale inibisce la fotorisposta completa di tale proteina.

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'ATPasi, la conduzione nervosa, il rilascio e l'azione dei trasmettitori post-sinaptici e, in forma libera, regolano i canali ionici.

I PUFA pertanto influenzano lo sviluppo fisico e neuropsichico del bambino^{16,31} ed hanno effetti biologici a livello strutturale — agendo su permeabilità, fluidità e funzione delle membrane cellulari, in particolare di quelle sinaptiche e retiniche per cui un loro deficit può danneggiare in progressione placenta, sistema vascolare, cervello e sistema nervoso fetale nel suo complesso, con potenziali conseguenze a lungo termine nel bambino e nell'adulto^{14,17,22,25,31}.

E' 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 (DGLA, AA, EPA, DHA) sono, come

Tabella 1

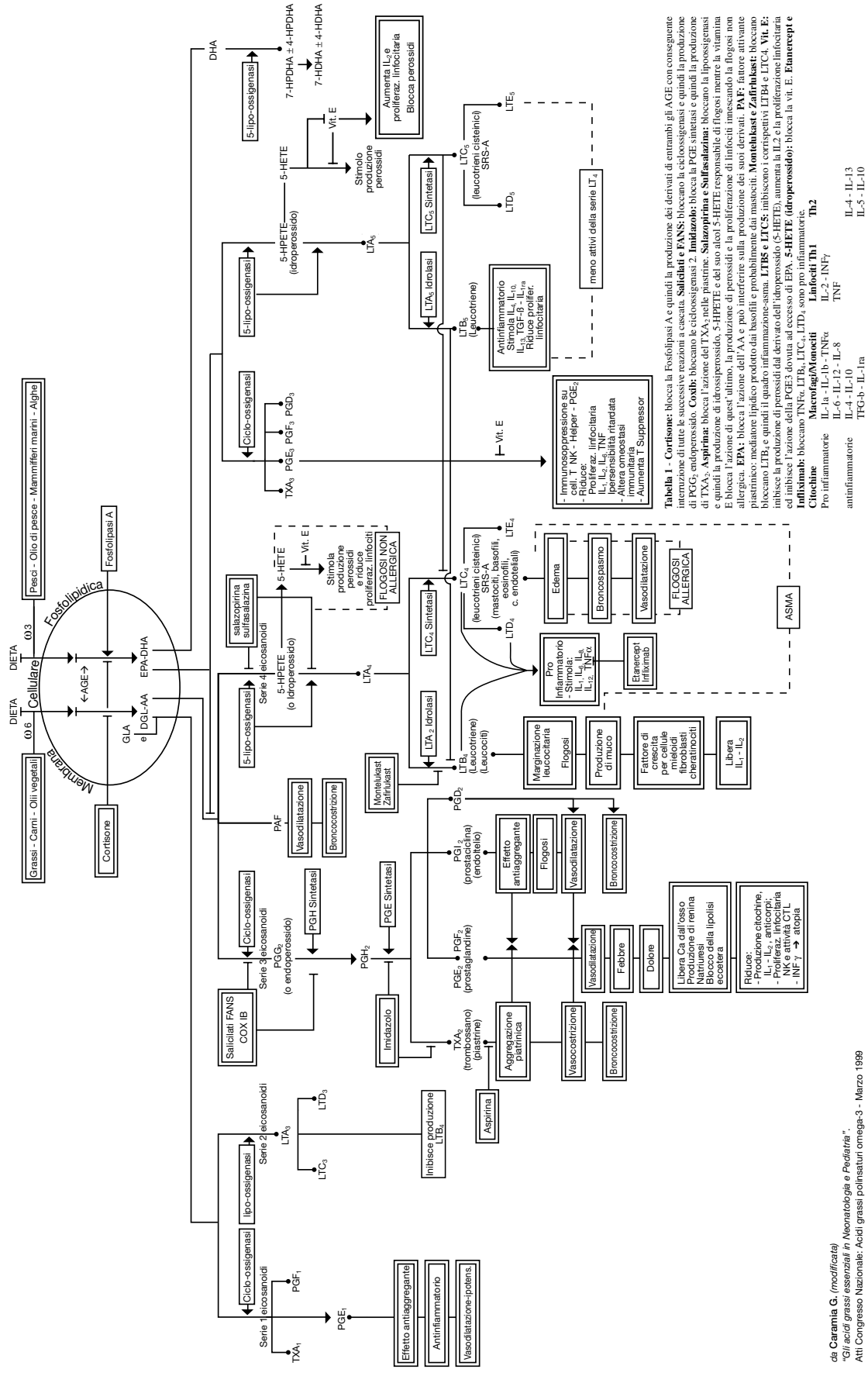


Tabella 1 - Cortisone: blocca la Fosfolipasi A e quindi la produzione dei derivati di entrambi gli AGE con conseguente interruzione di tutte le successive reazioni a cascata. **Salicilati e FANS:** bloccano la cicloossigenasi e quindi la produzione di PGE₂ endoprossido. **Codib:** bloccano la cicloossigenasi 2. **Indometazolo:** blocca la PGE sintetasi e quindi la produzione di TXA₂. **Aspirina:** blocca l'azione del TXA₂ nelle piastrine. **Sulizafarina e Sulfasalazina:** bloccano la lipossigenasi e quindi la produzione di idrossiperossido, 5-HPETE e dei suoi alcooli 5-HETE responsabile di flogosi mentre la vitamina E blocca l'azione di quest'ultimo. La produzione di perossidi e la proliferazione di linfociti mesenchimale flogosi non allergica. **EPA:** blocca l'azione dell'AA e può interferire sulla produzione dei suoi derivati. **Montelukast e Zafirlukast:** bloccano il passaggio di un derivato dell'AA a un derivato dell'AA e può interferire sulla produzione dei suoi derivati. **Montelukast e Zafirlukast:** bloccano anche la produzione di perossidi dal derivato dell'AA. **LTB₅ e LTC₅:** imibiscono i corrispettivi LTB₄ e LTC₄. **Vit. E:** imibisce l'azione della PGE₂ dovuta ad eccesso di EPA. **5-HETE:** (idrossiperossido); blocca la vit. E. **Flanerecept e antiinflamatori:** bloccano TNF α , LTC₄, LTD₄, LTE₄ sono pro infiammatori. **Ciclochine:** bloccano TNF α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, TNF. **Macrolaggi/immunitari:** IL-2, TNF α , IL-2, TNF α . **Pro infiammatori:** IL-1, IL-2, IL-8, IL-4, IL-10, IL-5, IL-10, IL-17, TNF α . **antiinfiammatori:** TGF- β , IL-1m.

da Caramia G. (modificata)
 "Gli acidi grassi essenziali in Neonatologia e Pediatria".
 Atti Congresso Nazionale: Acidi grassi polinsaturi omega-3 - Marzo 1999

già accennato, precursori di un gruppo di molecole a vita breve con funzioni ormono simili: 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.^{1,2,15,16,32-35}.

I PUFA n-3 inoltre riducono il potenziale aterogenico dell'iperlipemia abbassando la trigliceridemia, diminuendo la sintesi e la secrezione di apolipoproteine da parte del fegato, riducendo la sintesi e modificando le caratteristiche chimico-fisiche delle LDL (lipoproteine a bassa densità), riducendo la frazione di colesterolo legato alle VLDL e aumentando quella legata alle HDL³²⁻³⁴. Tutto questo porta ad una minor deposizione di materiale lipidico sulle pareti vasali, alla minor formazione di cellule schiumose e quindi ad un sostanziale rallentamento del processo aterogenico svolgendo una azione preventiva su aterogenesi e pressione sanguigna, fattori che sono implicati nell'insorgenza della patologia coronaria.

E' stato riscontrato un loro impatto anche sul decorso delle infezioni, sull'aggregazione piastrinica, sull'attività cardiovascolare, sulla cute, sull'infiammazione, sull'immunità e sull'esito dei trapianti e su alcune forme neoplastiche^{32,34-38}.

Dalla Tabella 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 formazioni 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 ACE, in particolare per quanto riguarda immunità e infiammazione, 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^{34-36,39}.

Funzione di trasporto

Importante è pure la funzione di trasporto del colesterolo da parte degli AGE e dei PUFA con cui si lega formando degli esteri. Gli ACE 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 polinsaturati riducono sia il colesterolo totale, sia la fra-

zione LDL sia la sintesi VLDL, aumentando il catabolismo delle apolipoproteine in genere.

Gli acidi grassi polinsaturati, 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 delle stesso^{39,40}.

Per tale motivo oli 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 e i derivati pro infiammatori³⁸⁻⁴¹.

Condizioni clinico patologiche e LCPUFA omega-3

Come già riferito le indagini di Bang e Dyerberg iniziate nel 1970 hanno aperto numerosi filoni di ricerca. E' stato infatti evidenziato che si possono verificare situazioni di carenza di PUFA determinate sia per un apporto non adeguato sia per deficit dell'attività enzimatica (Desaturasi ed Elongasi). Queste sono favorite da diete non adeguate, digiuno, dieta ipoproteica, eccesso di grassi saturi e di acidi grassi in forma "trans" contenuti in quantità elevate nelle margarine, in alcuni grassi vegetali da cucina e in tutti i cibi trattati, compresi i prodotti da forno, dolci, cibi fritti, terapie con glucocorticoidi, adrenalina, radiazioni ionizzanti, diabete, virus oncogeni, (nell'adulto anche da eccesso di alcool etilico e invecchiamento) tutto ciò può dar luogo a ritardo della crescita, riduzione della cicatrizzazione e della capacità rigenerativa dei tessuti, danni renali, aumento della suscettibilità alle infezioni, ritardo del normale sviluppo mentale e comportamentale e disturbi visivi, anomalie della pelle (dermatiti, desquamazione, ipercheratosi, secchezza, delle ferite), condizioni neuropatologiche³⁸⁻⁴². Queste ultime sono soprattutto secondarie a carenza nutrizionale di DHA nella fase fetale o di rapido sviluppo del sistema nervoso dato che il DHA, come già detto, è il maggior componente del sistema nervoso e delle membrane eccitabili. Successivamente la loro carenza può favorire aggregazione anomala dei trombociti, ipertensione arteriosa, riduzione della contrattilità del miocardio, alterazione della normale funzione immunitaria, sterilità, comparsa precoce di malattie degenerative croniche (aterosclerosi, diabete, ipertensione, obesità) e invecchiamento^{16,17,21,22,29,42,43}.

Ne sono così derivate importanti prospettive dietetiche terapeutiche³² per cui nel 1991, la Società Europea di Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica (ESPGAN), consigliò che le formule per i prematuri contenessero dosi adeguate di AGE per la loro carenza in tali soggetti, indicando che gli acidi grassi n-6 dovevano rappresentare il 2% e gli n-3 l'1% del totale delle calorie mentre la loro supplementazione per i nati a termine è stata raccomandata solo successivamente

anche da parte dell'FDA. Infatti, per la competizione per gli stessi substrati enzimatici durante l'allungamento e la desaturazione, vi erano fondati timori per temere che, se la supplementazione di polinsaturi della serie n-3 migliora il loro livello, la carenza, sia pur relativa, dei polinsaturi della famiglia n-6, in particolare di AA, fattore essenziale per la crescita, poteva determinare effetti sfavorevoli su tale aspetto^{2,8,11,21,22,42,44,45}. Inoltre un eventuale elevato apporto di EPA avrebbe potuto comportare anche conseguenze sfavorevoli sul metabolismo prostaglandinico n-6 derivato con conseguente immuno soppressione e turbe dell'aggregazione piastrinica (Tab.1). Attualmente i Livelli di Assunzione Raccomandati di Energia e Nutrienti per la popolazione Italiana (LARN 1996)⁴⁶ della Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU) e quelli dell'Accademia Americana di Pediatria danno precise indicazioni sulle quantità di tali nutrienti da assumere fin dalla prima infanzia.

Per dirimere i dubbi sui rapporti fra LCPUFA n-3 e varie condizioni patologiche già riportati in letteratura, le ricerche sono proseguite e del tutto recentemente è stato evidenziato che in lattanti malnutriti la somministrazione di una formula arricchita con acidi grassi a lunga catena n-6 e n-3 è risultata utile per portare la capacità visiva ed il contenuto di acidi grassi degli eritrociti ad un livello simile a quello dei bambini allattati al seno ed in particolare che la funzione visiva era correlata con la quantità di DHA negli acidi grassi dei fosfolipidi degli eritrociti⁴⁷. A conferma di ciò, indagini condotte sulla funzionalità visiva di prematuri sani hanno rivelato differenze significative nella capacità visiva a 2 e 4 mesi rispetto ai controlli quando vengono aggiunte al latte in polvere dosi adeguate di DHA⁴⁸ ed anche una metanalisi su tale argomento, in neonati sani a termine, ha confermato l'efficacia degli n-3 PUFA nello sviluppo della capacità visiva anche se non è ancora dato sapere se i benefici riscontrati possono permanere per tutta la vita⁴⁹ per cui sono indispensabili ulteriori approfondimenti.

I possibili effetti terapeutici degli acidi grassi omega-3 riportati in letteratura nei bambini affetti da bronchite asmatica hanno indotto alcuni autori a verificare tale eventualità. È stato così evidenziato che la supplementazione dietetica di olio di pesce contenente EPA e DHA è efficace nel ridurre sintomi, scores asmatici e la risposta alla acetilcolina⁵⁰ mentre è in corso uno studio randomizzato su oltre seicento bambini con familiarità di asma e atopia per verificare, rispetto a gruppi controllo, l'efficacia della supplementazione di acidi grassi omega-3 associato o no ad una adeguata bonifica degli allergeni nella sede abitativa⁵¹.

Numerose altre condizioni patologiche sono oggetto di studio per verificare i possibili effetti favorevoli degli acidi grassi omega-3. È stato così evidenziato che la loro carenza durante la gravidanza si associa ad un aumento delle PGE2 e delle ciclossigenasi che inducono parti prematuri mentre la supplementazione in particolare di DHA, prolunga la gravidanza e determina un

aumento del peso dei neonati⁵². La somministrazione di tale PUFA in bambini con malattie perossisomiche ha determinato una normalizzazione della mielinizzazione del cervello, evidenziata con la risonanza magnetica, un miglioramento della funzionalità epatica, del tono muscolare, della vista e dei contatti sociali alleviando quindi notevolmente la sintomatologia di tali pazienti e aprendo così significativi spiragli sul ruolo del DHA nel soggetto sano e malato⁵³. In ambito di artrite reumatoide, vari autori hanno da tempo sottolineato i benefici effetti degli omega-3 sulle condizioni cliniche di tali pazienti e recentemente Kremer ha evidenziato che la somministrazione di 3 grammi/die di EPA e DHA determina una riduzione, rispettivamente da neutrofilo e monociti stimolati, del rilascio di leucotriene B₄ e interleuchina 1, mediatori dell'infiammazione presenti nell'artrite reumatoide, fenomeno che spiega la possibilità di ridurre e/o interrompere la somministrazione dei farmaci antinfiammatori non steroidei in tali pazienti⁵⁴. Questi risultati, in soggetti con artrite reumatoide, con miglioramenti clinici valutati secondo i criteri dell'American College of Rheumatology, sono stati confermati da una indagine statistica di Volker e coll.⁵⁵. In un'altra patologia infiammatoria cronica come il morbo di Crohn, sempre più frequente anche in età pediatrica, la introduzione di una dieta ricca di omega-3, nella nutrizione parenterale e/o nella dieta elementare, ha determinato un miglioramento dello stato nutrizionale e un prolungamento dei periodi di remissione⁵⁶ e risultati interessanti si stanno ottenendo anche in soggetti con fibrosi cistica^{25,41,57-60}. Infine in uno studio condotto in Groenlandia, dove la popolazione fa largo uso nella dieta di prodotti ittici, l'incremento nel consumo di tali prodotti si associa ad una riduzione statisticamente significativa dei fattori di rischio cardiopolmonare (profilo lipidico, glicemia, pressione arteriosa e obesità) confermando l'importanza dei nutrienti contenuti in tali alimenti⁶¹.

Considerazioni conclusive

Da quanto su riportato risulta chiaro quanto sia importante il ruolo dei lipidi alimentari in tutte le epoche della vita.

L'importanza di una corretta alimentazione, anche da un punto di vista qualitativo, nell'instaurare e nel mantenere uno stato di salute ottimale sia sul piano strettamente fisico che su quello mentale e cognitivo si perde nella notte dei tempi.

A conferma di ciò Ippocrate (460-377 a.C.) afferma che "La salute positiva dell'uomo richiede la conoscenza della sua costituzione e il potere dei vari cibi naturali o elaborati dalla sua abilità", la Scuola Sanitaria Salernitana (XI-XII sec.), sottolinea che nella Prescrizione della Dieta "il medico del cibo osservare deve: quanto e qual sia, di che sostanza, e quando debba prendersi", Leonardo da Vinci (1452-1519) sostiene che "La vita dell'omo si fa delle cose mangiate" e, Ludwig Feuerbach (1804-1872), filosofo umanista tedesco, afferma che "l'uomo è ciò che mangia"

Recenti indagini condotte dal gruppo di E.D Barker⁶² hanno inoltre portato un contributo scientifico importante sul ruolo dei nutrienti evidenziando che la presenza di condizioni alimentari limitanti lo sviluppo nelle prime epoche della vita, (a partire dalla fase intrauterina e determinate anche dal tipo degli alimenti assunti dalla madre), sarebbero associate nell'adulto ad un più precoce decadimento delle funzioni d'organo ed apparato, portando allo sviluppo di patologie a carattere cronico-degenerativo mentre A. Lucas ha messo in luce che una dieta adeguata e corretta nel corso di periodi critici o "finestre temporali" particolarmente sensibili come il periodo fetale, il periodo neonatale e la prima infanzia⁶³⁻⁶⁴ è utile non solo per star bene ma può indurre, sul lungo periodo, modificazioni permanenti di struttura o funzione e prevenire danni futuri. Ha così introdotto il concetto di "programming", in base al quale viene riconosciuto agli alimenti non solo un potere nutritivo ma anche un importante potenziale fattore di programmazione della salute proprio perchè "esistono finestre sensibili alla nutrizione in termini di conseguenze nell'età successive sullo sviluppo neurologico, l'apprendimento, il comportamento, il metabolismo, la pressione arteriosa, la mineralizzazione dell'osso. [...] Ciò implica cambiamenti adattativi nell'espressione genica, la selezione clonale preferenziale di cellule adattate in tessuti programmati⁶⁵ e la proliferazione differenziata programmata di [particolari] tipi cellulari nei tessuti"⁶⁴. Tale concetto innovativo presenta peraltro un parallelo con quanto evidenziato da K. Lorenz, famoso etologo e premio Nobel nel 1973 per la fisiologia e la medicina, sul comportamento animale e denominato "imprinting" in base al quale negli animali stimoli subiti in età sensibili condizionano il loro comportamento per tutta la vita successiva. L'assunzione di determinati alimenti - da parte della madre prima, e del bambino poi - programmerebbe pertanto non solo la qualità dello sviluppo fisico e cognitivo dell'individuo⁴⁵, ma anche la sua futura capacità - o incapacità - di contrastare l'insorgenza di patologie cronico-degenerative quali, per esempio, l'aterosclerosi, l'obesità, l'ipertensione, il diabete ecc. In quest'ottica, l'interazione fra organismo e alimenti assume i contorni di un'esposizione a lungo termine a principi attivi che, quasi come medicamenti naturali, possono interagire con il patrimonio genetico⁶⁶⁻⁶⁷, favorendo o prevenendo patologie degenerative, difetti congeniti, danni ossidativi e disturbi della risposta infiammatoria e immunitaria, determinando così la salute, il benessere e l'equilibrio psicofisico dell'individuo nelle diverse fasi della sua esistenza. E' chiaro dunque come il concetto di qualità e quantità cioè di adeguatezza degli alimenti assunti nella prima infanzia vada acquistando una sempre maggiore importanza ai fini di un outcome ottimale dell'individuo in tutte le fasce di età mentre il concetto di programmazione nutrizionale, dove i lipidi ed in particolare gli acidi grassi polinsaturi giocano un ruolo di primo piano, apre evidentemente nuovi orizzonti alla ricerca e interessanti prospettive alla prevenzione e all'intervento terapeutico^{42,64-68}.

Ritornando ai lipidi della dieta, fino a pochi decenni fa, per la loro limitata disponibilità erano talmente preziosi da rendere difficile, se non impossibile, assumerne in quantità elevata: forse anche per tale motivo il "grasso" era sinonimo di benessere, ricchezza, salute, forza, bellezza, come riportato in molte pitture e sculture di un tempo, e nessuno pensava che essi potessero essere dannosi.

La grande disponibilità di nutrienti e di lipidi, soprattutto di origine animale, e le importanti mutazioni delle condizioni generali di vita e delle abitudini alimentari verificatesi dopo la fine del secondo conflitto mondiale, in particolare nei paesi occidentali più sviluppati, hanno determinato da un lato un allungamento della vita media ma contemporaneamente un aumento dei livelli ematici di lipidi ed un incremento di malattie cronico-degenerative già citate facendo sorgere il concetto che i lipidi sono sinonimo di predisposizione o causa di malattie. E' stata così demonizzata un'intera classe di nutrienti — i "grassi" — che hanno invece funzioni importantissime nell'organismo umano in genere e del bambino in particolare come elementi essenziali di tutte le membrane cellulari, precursori di particolari metaboliti e di importanti composti con funzione bioregolatrice, quali citochine, ormoni sessuali, lipoproteine, colesterolo, vitamina D, ecc. e, alcuni, sono anche utili a migliorare e prevenire molteplici condizioni morbose persino nella vita futura del soggetto.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Burr G, Burr M.
A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet.
J Biol Chem 1989; 82: 345-347.
- ² Turchetto E.
Acidi grassi essenziali (AGE) nell'alimentazione neonatale.
Atti: La teoria e la pratica nella assistenza del neonato. Follow up - Esperienze 1990; 47-52.
- ³ Carnielli VF, Wattimena JL, Lulendijk HT, Boerlage A, et al.
The very low birth weight premature infant is capable of synthesizing arachidonic and docosahexaenoic acids from linoleic and linolenic acids.
Pediatr Res 1996; 40: 169-74.
- ⁴ Bang HO, Dyerberg J.
Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos.
Acta Med Scand, 1972; 192: 85-94.
- ⁵ Kagawa Y, Nishizawa M, Miyatake T, Yamamoto T, et al.
Eicosapolyenoic acids of serum lipids of Japanese Islander with low incidence of cardiovascular diseases.
J Nutr Sci Vitaminol 1982; 28: 441-45.
- ⁶ Neuringer M, Anderson GJ, Conner WE.
The essentiality of n-3 fatty acids for the development and function of the retina and brain.
Ann Rev Nutr 1988; 8: 517-541.
- ⁷ Uauy RD, Birch DG, Birch EE, Tyson JE.
Effect of dietary -3 fatty acids on retinol function of very low birth weight neonates.
Ped Res 1990; 28: 485-492.

- ⁸ Cocchi M, Noble R.
Ruolo del DHA nello sviluppo embrionale.
Nutrizione 1992; 15: 23.
- ⁹ Martinez M.
Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during human development.
J Pediatr 1992; 120 5: S129-S138.
- ¹⁰ Cocchi M.
The significance of n-3 fatty acids in foetal /neonatal development and some alternative sources.
Proceedings of the nutrition society 1993; 52: 224.
- ¹¹ Dutta-Roy AK.
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.
- ¹² Caramia M, Nobilini A.
Il ruolo degli acidi grassi essenziali in età pediatrica.
Fano Pediatrica 1990; 49-55.
- ¹³ Socha P, Koletzko B, Swiatkowska E, Pawlowska J, et al.
Essential fatty acid metabolism in infants with cholestasis.
Acta Paediatr 1998; 87: 278-283.
- ¹⁴ Crawford MA, 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 Childhood 1987; 105.
- ¹⁵ Moore SA.
Cerebral endothelium and astrocytes co-operate in supplying docosahexaenoic acid to neurones.
Adv Exp Med Biol 1993; 331: 229-233.
- ¹⁶ Crawford MA, Hassam AG, Williams G, Whitehouse WL.
Essential fatty acids and fetal brain growth.
Lancet 1976; 23: 452-453.
- ¹⁷ Warthon B.
Food for the brain.
Atti VIII° Congresso Internazionale Bambino Progetto Salute. 1991; 44-51.
- ¹⁸ Caramia G, Ruffini E, Brunelli G, Catalani MP, et al.
Studio del metabolismo lipidico nei nati sottopeso (LVWT). Ruolo degli acidi grassi essenziali nella dieta.
Atti X° Congresso Internazionale Bambino: Progetto Salute 1993; 207-208.
- ¹⁹ Caramia G, Ferretti G, Wuyiyong W, Taus M, et al.
Studio del metabolismo lipidico dei nati sottopeso (LBWT). Composizione e fluidità della membrana eritrocitaria: relazione fra allattamento materno e formule.
Atti X° Congresso Internazionale Bambino Progetto Salute. 1993; 214-217.
- ²⁰ Lucas A.
Early diet and later outcome in premature babies.
Atti X° Congresso Internazionale Bambino Progetto Salute 1993; 44-5 1.
- ²¹ Agostoni C, Riva E, Trojan S, Bellù R, Giovannini M.
Docosahexaenoic acid status and developmental quotient of healthy term infants.
Lancet 1995; 346: 638.
- ²² Agostoni C, Trojan S, Bellù R, Riva E, Giovannini M.
Neurodevelopmental quotient of healthy term infants and feeding practice: the role of long-chain polyunsaturated fatty acids.
Pediatr Res 1995; 38: 262-266.
- ²³ Cocchi M.
Acidi grassi polinsaturi, cervello e membrana.
Atti XIV° Congresso Internazionale - Bambino: Progetto Salute 1997; 161-166.
- ²⁴ Willatts P, Forsyth IS, Di Modugno MK, Varma S, Colvin M.
Effect of long chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age.
Lancet 1998; 352: 688-691.
- ²⁵ Cocchi M, Frega N, Marinelli M, Gagliardini R, Caramia G.
Acidi grassi m-6 ed n-3: equilibrio metabolico ed eicosanoidi nella fibrosi cistica.
Atti XV° Congresso Internazionale Bambino Progetto Salute 1998; 7-58.
- ²⁶ Cocchi M.
Cervello, retina e fertilità.
Il Segnale Editore 1998.
- ²⁷ 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.
in stampa.
- ²⁸ Hernell O.
The Requirements and Utilization of Dietary Fatty Acids in the Newborn Infant.
Acta Paediatr Scand Suppl 1990; 365: 20-27.
- ²⁹ Galli C.
Influenza dei grassi alimentari sui fattori di rischio nella patologia Aterosclerotica.
Nutrizione Umana 1989; 6: 1.
- ³⁰ Makrides M, Neumann MA, Byard RW, et al.
Fatty acid composition of brain, retina and erythrocytes in breast-and formula-fed infants.
Am J Clin Nutr 1994; 60: 189-194.
- ³¹ Carlson SE.
The role of omega 3 and omega 6 fatty acids in development and general Health.
Atti XVI° Congresso Internazionale Bambino: Progetto Salute 1999; 286-291.
- ³² Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, et al.
Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis.
Lancet 1978; 11: 117-119.
- ³³ Calatroni A, Gioranni 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.
- ³⁴ Fernandez G, Venkatraman JT.
Role of omega-3 fatty acids in health and disease.
Nutr Res 1993; 13: 19-45.
- ³⁵ Caughey GE, Matzioris E, Gibson RA, et al.
The effect on human tumor necrosis factor alfa and interleukin 1beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil.
Am J Clin Nutr 1996; 63: 116-122.
- ³⁶ Engstgrom K, Luostarinen R, Saldeen T.
Whole blood production of thromboxane, prostacyclin and leukotriene B4 after dietary fish oil supplementation in man: effect on vitamin E.
Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 1996; 54: 419-425.
- ³⁷ Cocchi M, Turchetto E.
Acidi grassi polinsaturi e sviluppo perinatale.
Progress in Nutrition 1999; 1: 3-27.
- ³⁸ Ottaviani A, Veggetti E, Rapelli S, Berra B.
Acidi grassi essenziali e polinsaturi a lunga catena nel biochimismo cutaneo.
La rivista italiana sostanze grasse. Vol 73° Settembre 1996.

- ³⁹ Nestel PJ.
Fish oil attenuates the cholesterol induced rise in lipoprotein cholesterol.
Am J Clin Nutr 1986; 43: 752-757.
- ⁴⁰ Agostoni C, Riva E.
Dietary fatty acid and cholesterol in the first 2 years of life.
Prostagl Leukotr Essent Fatty Acids 1998; 58: 33-37.
- ⁴¹ Caramia G, Gagliardini R, Cocchi M, Mozzon M, Frega N.
Aspetti teorici nutrizionali e attualità dietetico terapeutiche: intervento mirato sulla fibrosi cistica.
Atti XVI° Congresso Internazionale Bambino Progetto Salute 1999; 314-318.
- ⁴² Giovannini M.
Nutrizione pediatrica: dal passato al presente.
Pacini Editore Medicina 1999; 2 (Monografia): 13-16.
- ⁴³ Caramia G.
Gli acidi grassi essenziali in neonatologia e pediatria.
Atti XVI° Congresso Internazionale Acidi Grassi Polinsaturati n-3. Progress in Nutrition 1999; 1: 3-4; 49-58.
- ⁴⁴ Verduci E, Racchi E, Rossi S.
Il ruolo degli acidi grassi polinsaturati nell'infanzia.
Doctor Pediatria 2001; 6: 18-22.
- ⁴⁵ Birch E, Garfield S, Hoffman D, Uauy R, et al.
A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infant.
Develop Med & Child Neurol 2000; 42: 174-181.
- ⁴⁶ LARN: Livelli di assunzione raccomandati di energia e nutrienti per la popolazione Italiana.
SINU 1996.
- ⁴⁷ Marin MC, Rey GE, Pedersoli LC, Rodrigo MA, et al.
Dietary long-chain fatty acids and visual response in malnourished nursing infants.
Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2000; 63: 385-390.
- ⁴⁸ SanGiovanni JP, Berkey CS, Dwyer JT, Colditz GA.
Dietary essential fatty acids, long-chain polyunsaturated fatty acids, and visual resolution acuity in healthy full term infants: a systematic review.
Early Hum Dev 2000; 57: 165-188.
- ⁴⁹ SanGiovanni JP, Parra-Cabrera S, Colditz GA, Berkey CS, et al.
Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants.
Pediatrics 2000; 105: 1292-1298.
- ⁵⁰ Nagakura T, Matsuda S, Shichijyo K, Sugimoto H, et al.
Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma.
Eur Respir J 2000; 16: 861-865.
- ⁵¹ Mhrshahi S, Peat JK, Webb K, Tovey ER, et al.
The childhood asthma prevention study (CAPS): design and research protocol of a randomized trial for the primary prevention of asthma.
Control Clin Trials 2001; 22: 333-354.
- ⁵² Allen KG, Harris MA.
The role of n-3 fatty acids in gestation and parturition.
Exp Biol Med (Maywood) 2001 Jun; 226: 498-506.
- ⁵³ Martinez M, Vazquez E, Garcia-Silva MT, Manrznare J, et al.
Therapeutic effects of docosahexaenoic acid ethyl ester in patients with generalized peroxisomal disorders.
Am J Clin Nutr 2000; 71: 376S-385S.
- ⁵⁴ Kremer JM.
n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis.
Am J Clin Nutr 2000; 71: 349S-351S.
- ⁵⁵ Volker D, Fitzgerald P, Major G, Garg M.
Efficacy of fish oil concentrate in the treatment of rheumatoid arthritis.
J Rheumatol 2000; 27: 2343-2346.
- ⁵⁶ Tsujikawa T, Satoh J, Uda K, Thara T, et al.
Clinical importance of n-3 fatty acid-rich diet and nutritional education for the maintenance of remission in Crohn's disease.
J Gastroenterol 2000; 35: 99-104.
- ⁵⁷ Freedman SD, Katz M, Parker E, et al.
A membrane lipid imbalance plays a role in the phenotypic expression of cystic fibrosis in cfr-mice.
Prot Nat Acad Sci 1999; 96: 13995-14000.
- ⁵⁸ Cocchi M, Caramia G, Gagliardini R, Malavolta M, Mozzon M, Frega N.
Acidi grassi dei fosfolipidi del siero nella fibrosi cistica di pazienti trattati con differenti lipidi alimentari.
Atti XVII° Congresso Internazionale - Bambino: Progetto Salute 2000; 428-435.
- ⁵⁹ Freedman SD, O'Sullivan BP, Martinez-Clark P, et al.
40° Annual North American Cystic Fibrosis Conference Baltimore Nov. 2000 p.158-159.
- ⁶⁰ Caramia G, Frega N, Mozzon M, Malavolta M, et al.
Aspetti nutrizionali e condizioni cliniche: quali rapporti o possibilità terapeutiche?
Atti XVIII° Congresso Internazionale - Bambino: Progetto Salute 2001; 278-295.
- ⁶¹ Bjerregaard P, Pedersen HS, Mulvad G.
The associations of a marine diet with plasma lipids, blood glucose, blood pressure and obesity among the Unit in Greenland.
Eur J Clin Nutr 2000; 54: 732-737.
- ⁶² Barker ED.
Fetal and infant origin of adult disease. The Medical Research Council Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton.
D.J.P., B.M.J. London, 1992.
- ⁶³ Lucas A.
Influence of neonatal nutrition on long term outcome.
Nestle Nutrition workshop series, 32 Raven Press 1993; 183-196.
- ⁶⁴ Lucas A.
Programming by early nutrition: an experimental approach.
J Nutr 1998, 128 (2 Suppl): 401 S-406S.
- ⁶⁵ Semenza GL.
Transcriptional regulation of gene expression: mechanisms and pathophysiology.
Hum Mutat 1994; 3: 180-199.
- ⁶⁶ Berdanier CD.
Nutrient-gene interaction.
Present knowledge in nutrition. 7th ed. 1996; 574-580.
- ⁶⁷ Mendez MA, Adair LS.
Severity and timing of stunting in first two years of life affect performance on cognitive tests in later childhood.
J Nutr 1999, 129: 1555-1562.
- ⁶⁸ Decarlis S, Giovannini M.
Prevenzione dell'aterosclerosi nell'infanzia.
Edit-Symposia 2001; 1: 85-97.