

# OSTIA<sup>XXIV</sup>



24° Incontro  
Pediatico

Ostia lido Roma

15/16/17 marzo 2007

*Società Italiana  
di Pediatria  
sez. Laziale*



## **GLI ACIDI GRASSI OMEGA-3 ED OMEGA-6: supplementazione indispensabile? G. Caramia**

### *Cenni storici*

*La storia degli acidi grassi essenziali (AGE), ha avuto inizio nel 1929 quando G. Burr e M. Burr scoprirono che l'acido linoleico (AL), capostipite della serie omega-6, e l'acido alfa-linolenico (AaL), capostipite della serie omega-3, erano indispensabili per la salute dell'uomo. A loro fu dato il nome di acidi grassi "essenziali" in quanto l'organismo umano non è in grado di sintetizzarli per cui, per mantenere lo stato di benessere, deve introdurli con gli alimenti (1).*

*Da tali AGE, indicati come polinsaturi o PUFA per la presenza di doppi legami polinsaturi, attraverso l'azione enzimatica di desaturazione e di allungamento (Desaturasi ed Elongasi), derivano gli acidi grassi essenziali polinsaturi a lunga catena (LCPUFA) i più importanti dei quali sono: dall'AL, i LCPUFA ac. gammalinolenico (GLA), ac. diomogammalinolenico (DGLA) ed ac. arachidonico (AA) e, dall'AaL i LCPUFA ac. eicosapentaenoico (EPA) ed ac. docosaesaenoico (DHA) (<Caramia-Tab.Cascata 06.pdf>)>Tab.1</a>).*

*Dopo alcuni anni furono evidenziati i primi derivati di tali composti, denominati "prostaglandine", perché trovati per la prima volta in piccole quantità nel liquido prostatico e nella prostata, e, successivamente, fu ottenuta la loro struttura. Nel 1979,*

furono identificati un insieme di acidi lipidici bioattivi, diversi dalle prostaglandine, all'inizio identificati come "sostanza a lenta reazione" o "slow reacting substance" (SRS e SRS-A) e poi denominati leucotrieni in quanto prodotti dai leucociti e caratterizzati dalla presenza nella struttura di tre doppi legami coniugati ("triene") (2-4).

Gli anni '80 sono stati particolarmente importanti per gli AGE. Infatti nel 1982 Sune K. Bergström (1916-2004), Bengt Ingemar Samuelsson e John Robert Vane (1927-2004) vinsero il premio Nobel per "le scoperte sulla biochimica e fisiologia delle prostaglandine, e su altre molecole analoghe biologicamente attive" (5).

Successivamente furono scoperte le endoperossidasi, il trombossano A<sub>2</sub>, fu chiarita la biosintesi e la struttura dei leucotrieni (6-8) e le lipossine. Più recentemente, sono state scoperte le resolvine, le protectine e le neuroprotectine (9,10).

*Evoluzione delle conoscenze*

Mentre evolvevano queste conoscenze, numerose indagini hanno evidenziato che gli ACE svolgono importanti funzioni e precisamente una funzione strutturale ed una funzione di trasporto-metabolica fra loro strettamente collegate ed influenzate da fattori genetici ma anche dall'apporto qualitativo e quantitativo dei lipidi alimentari (11, 12).

*Funzione strutturale*

Gli AGE e i loro derivati sono importanti componenti dei lipidi strutturali, i lipidi cioè coinvolti, a differenza di quelli di deposito, nella costituzione dei fosfolipidi delle membrane delle cellule di tutto l'organismo ma, in particolare, dei neuroni, dei nervi, delle guaine mieliniche, della retina, dei vasi, delle cellule della crasi ematica ecc. (11-14) Da molti studi è emerso che l'AA è importante per la crescita del feto e dell'organismo in genere mentre i tessuti nervosi sono particolarmente ricchi di LCPUFA-3. Per quanto riguarda il cervello, questo contiene la maggior parte degli acidi grassi omega-3 a lunga catena del corpo, in particolare il DHA, e concentrazioni molto elevate di tale LCPUFA si trovano anche nella retina, dove è indispensabile per ricevere gli stimoli visivi (13-15). Oltre il 60% del peso del cervello è costituito da acidi grassi e l'acido grasso prevalente è il DHA, che è associato ad un ottimale sviluppo cerebrale nella vita fetale e nell'infanzia. È tenacemente conservato nelle sinapsi, dove svolge un ruolo centrale per il loro funzionamento e la trasmissione dell'impulso nervoso (15-19). L'85% dei fosfolipidi di membrana del SNC contiene DHA che rende più fluide le membrane neuronali, favorendo le attività enzimatiche legate alle funzioni neurorecettoriali e modulando le attività dei neurotrasmettitori (18,19). Tale acido grasso è presente anche nei mitocondri, "centrali energetiche" indispensabili a produrre, grazie all'ossigeno, in particolare nelle cellule del tessuto nervoso, nei tessuti degli organi riproduttivi ecc., una sostanza chimica energetica l'ATP. L'EPA è invece poco rappresentato nel cervello (13,19).

Pertanto, l'integrità e la funzionalità dei neuroni, durante tutta la vita, dipende certamente da fattori genetici ma anche dall'apporto alimentare degli acidi grassi essenziali dai quali, attraverso conversioni metaboliche, si generano i LCPUFA n-6 e n-3 ed in particolare il DHA (13-18).

Una ulteriore conferma dell'importanza dei LCPUFA n-6 e n-3, fino dai primi momenti della vita intrauterina, è emersa alla fine degli anni '70 quando è stato evidenziato sperimentalmente il fenomeno della biomagnificazione cioè la concentrazione e il trasferimento, durante la gravidanza, nel sangue del cordone ombelicale e nel circolo fetale, dell'AA e dell'DHA.

Per tale fenomeno 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. che è del 5% nel plasma materno, è doppia

nel cordone ombelicale, cioè pari a circa il 10%. In ugual misura, l'acido AaL è presente nel plasma mater-no in una concentrazione doppia rispetto a quella del cordone ombelicale ma il suo derivato, il DHA, che si trova in una concentrazione dell'1,5% nel plasma della madre è in concentrazione doppia nel plasma del cordone ombelicale cioè pari a circa il 3% (19,20) .

Con il pro-gressivo aumento dell'età gesta-zionale 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 (15,17,19-21).

Tutto ciò documenta la selettività della biomagnificazione dell'A.A. e del DHA dalla madre al feto per cui il livello materno degli AGE (AL ed AaL) rappresenta un punto iniziale cruciale delle correlazioni lipidiche mater-no-fetali, in quanto da ciò dipende la possibilità del loro passaggio al feto. Durante la gravidanza la placenta ha pertanto un compito determinante visto il fabbisogno di acidi grassi essenziali per la corretta nutrizione del feto, per l'espansione del volume ematico, per la costruzione di nuove cellule nei vari parenchimi fetali ma, soprattutto, per la strutturazione della sostanza grigia del cervello fetale che usa soltanto i LCPUFA e non i precursori AGE. Nella crescita del cervello, che si sviluppa massimamente durante la vita fetale acquisendo circa 67 mg/die di DHA durante l'ultimo trimestre di gestazione, sono concentrate più del 50% delle energie totali spese in tale epoca (13,15 -22). Vi è pertanto un elevato bisogno lipidico quantitativo ma soprattutto necessità qualitative di acidi grassi essenziali e dei loro derivati (22-24). Il ruolo importante degli omega-3 è risultato ancora più evidente da una recentissima indagine condotta sui figli di oltre 11.500 gestanti valutando lo sviluppo cerebrale, i livelli cognitivi e comportamentali fra sei mesi e otto anni in relazione al consumo settimanale materno di pesce. E' così emerso che l'apporto inferiore a 340 g settimanali di pesce (quantità consigliata nel 2004 negli USA) era associato ad un rischio aumentato per i figli di essere nella fascia con i punteggi inferiori per il quoziente d'intelligenza verbale, con un maggior rischio di livelli sub ottimali per i comportamenti come emotività e attività, capacità motorie, comunicative e di socializzazione in confronto ai figli di donne con apporti più elevati. Tanto minore è stato il consumo di pesce (12% consumo assente) tanto peggiori sono risultate le prestazioni mentre queste sono state migliori nei figli le cui madri avevano assunto quantità di pesce superiori ai 340 g (23%) (25).

Un apporto adeguato di tali nutrienti è importante anche nella madre per la crescita della ghiandola mammaria e, dopo la nascita, per l'allattamento mentre nel bambino della prima infanzia per la crescita del cervello e delle sue funzionalità, come è evidenziato dal rapido accrescimento della circonferenza cranica (11-15,18,25,26).

I LCPUFA pertanto influenzano il futuro sviluppo fisico, neurologico e neuropsichico del bambino per cui un loro deficit può danneggiare in progressione placenta, sistema vascolare, parenchimi sensibili e soprattutto il sistema nervoso fetale ed infantile nel suo complesso, con ovvie potenziali conseguenze a lungo termine nel bambino e nell'adulto (11,16,19,23-29) .

Da quanto ora esposto appare evidente che il neonato pretermine viene a trovarsi in una condizione svantaggiata perché non ha potuto vivere nel grembo materno il tempo necessario per accumulare ed utilizzare i suddetti elementi essenziali, in particolare la quantità adeguata di DHA dell'ultimo trimestre (19,28-32). Inoltre il pretermine non ha ancora maturato i meccanismi enzimatici di desaturazione ed allungamento che permettono di ottenere, dai rispettivi precursori, quantità adeguate di AA e di DHA per cui li deve assolutamente introdurre dall'esterno (7,17, 20,21, 28, 33).

Una indiretta conferma di ciò, deriva almeno in parte, dal riscontro di danni al sistema

nervoso centrale, all'occhio e all'orecchio che aumentano dal 2 per 1000 nati vivi nel neonato a termine ad oltre il 200 per 1000 nei pretermine di peso inferiore a 1500g. Inoltre le complicazioni per i pretermine e per i bambini di peso molto basso comprendono l'emorragia intraventricolare, la leucomalacia periventricolare, la retinopatia della prematurità, ed anche la displasia broncopolmonare, l'enterocolite necrotizzante ecc. quadri che hanno un comune denominatore: deficit nella componente strutturale delle cellule dei vari parenchimi (30,33).

Poiché con i sistemi e le abitudini alimentari di oggi (carenza di pesce, ed eccessiva introduzione di grassi saturi, di acido linoleico, di grassi trans) 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 l'allattamento. Il ripetersi delle gravidanze può pertanto dar luogo più facilmente a situazioni di vera carenza con ripercussioni gravi nel prodotto del concepimento ed anche nella madre che possono andare dalle crisi depressive al suicidio (7,17,20,21,25,32-36).

*Funzione di trasporto e metabolica*

L'interesse per gli AGE e i loro derivati ha subito un notevole impulso negli anni settanta quando alcuni ricercatori scoprirono che in Groenlandia gli Esquimesi, la cui dieta è molto ricca di pesce e olio di pesce e quindi di omega-3, presentavano raramente problemi coronarici e cardiovascolari, (37). Questo nonostante la loro dieta fosse basata su un'elevata assunzione lipidica. Tale fenomeno fu confermato successivamente in alcune popolazioni Giapponesi che assumono notevoli quantità di pesce, confermando l'importanza del contenuto di omega-3 della dieta (38). Anche il diabete, la sclerosi multipla e in generale le malattie infiammatorie croniche ed autoimmuni risultarono, in tali popolazioni, meno frequenti (39-44).

I numerosissimi studi che sono seguiti hanno inoltre evidenziato che i PUFA e i LCPUFA hanno importanti funzioni di trasporto attraverso il sangue in quanto trasportano il colesterolo con le lipoproteine ad alta densità (HDL) a bassa densità (LDL) e a densità molto bassa (VLDL), con cui si legano formando degli esteri, portandolo nei vari parenchimi ed in particolare nel fegato e da questo all'intestino per essere eliminato.

I PUFA n-6 aumentano l'iperlipemia, la trigliceridemia, la frazione di colesterolo legato alle VLDL, favoriscono i processi ossidativi del colesterolo LDL, e aumentano attraverso l'IL-6 le proteine della fase acuta: Proteina C Reattiva, fibrinogeno, alfa 1-chimotripsina, aptoglobina.

I PUFA n-3 riducono la sintesi, da parte del fegato, dell'apoproteina B, parte proteica che veicola le lipoproteine nel sangue, aumentano il catabolismo delle apolipoproteine in genere, riducono la sintesi e l'ossidazione delle LDL modificando le loro caratteristiche chimico-fisiche, abbassano il potenziale aterogenico dell'iperlipemia, riducono la sintesi epatica dei trigliceridi, la trigliceridemia, il colesterolo VLDL ed aumentano quello HDL, favoriscono l'escrezione fecale del colesterolo, riducendo così il colesterolo totale, la frazione LDL e le VLDL, favoriscono l'apoptosi dei linfociti (40-43,45,46). Per tale motivo oli di pesce ricchi di LCPUFA n-3 (EPA e DHA) sono in grado di abbassare la concentrazione plasmatica di colesterolo, prevalentemente VLDL e LDL, e di trigliceridi, fattori da tempo noti come elementi di rischio cardiovascolare (47,48). I PUFA e i LCPUFA incorporati nelle membrane cellulari, con il concorso di fattori genetici, regolano le connessioni nelle cellule e fra cellule lontane ed interferiscono sui meccanismi del sistema immunitario ed infiammatorio di tutte le cellule dell'organismo, comprese quelle del sistema nervoso.

Infatti fattori eziologici infettivi, tossici, traumatici, metabolici primitivi e/o dovuti



all'invecchiamento ecc., attraverso meccanismi ancora non del tutto noti, attivando le membrane delle cellule del sistema immunitario di tessuti bersaglio, mucosa intestinale, vascolare, bronco-alveolare, strutture osteo-articolari, nervose ecc., determinano il rilascio di GLA e AA, da un lato ed EPA e DHA dall'altro. I prodotti di derivazione ciclossigenasica e lipossigenasica quali trombossani, leucotrieni, prostaglandine, lipossine, resolvine, protectine e quindi di citochine pro ed anti infiammatorie, intervengono sul sistema immunitario e flogistico e, a cascata, sulla funzione cardiovascolare, bronchiale, del sistema nervoso, delle mucose, della cute ecc. con possibili alterazioni non solo alle cellule sede del processo infiammatorio ma anche ai lipidi ematici ([Tab. 1](Caramia-Tab.Cascata 06.pdf)) (40,42-44).

Per azione degli enzimi cicloossigenasi (COX) e lipossigenasi (LOX), dal GLA e dal DGL, si formano i trombossani e le prostaglandine della serie-1 (TX1 e PG1) e i leucotrieni della serie-3 (LTA3,LTC3,LTD3) che hanno un'azione moderatamente infiammatoria ([Tab. 1](Caramia-Tab.Cascata 06.pdf)). Dall'AA, che induce una risposta immune tipo Th2, si formano invece: trombossani della serie-2 (TXA2) con spiccata azione aggregante le piastrine; prostaglandine della serie-2 (PGG2) responsabili della produzione delle citochine con potente azione pro infiammatoria quali IL-1, IL-1 mRNA, IL-1 $\beta$ , IL-6, interferon gamma (IFN $\gamma$ ), TNF $\alpha$  (10-13); il fattore di attivazione delle piastrine (PAF), potente aggregatore delle piastrine, attivatore dei leucociti e del metabolismo dell'AA che sembrano giocare un ruolo di primo piano nella patogenesi dall'artrite reumatoide, all'asma, allo shock tossico, al rigetto del trapianto renale ecc. (39,49) e, per azione della 5-lipossigenase (5-LO) si forma da un lato il leucotriene instabile 5-HPETE (acido 5S-idrossi perossieicosatetraenoico), dal quale deriva per deidratazione il 5-HETE (acido 5-idrossieicosatetraenoico) che a sua volta favorisce la flogosi non allergica, e dall'altro il leucotriene A4 (LTA4). Da quest'ultimo derivano tutti i leucotrieni della serie-4 (LTB4, LTC4, LTD4, LTE4), con spiccata azione pro infiammatoria

I LCPUFA omega-6 svolgono pertanto una importante attività pro-infiammatoria ma da alcuni anni è stato evidenziato che, sempre dall'AA, per azione delle 15/12 lipossigenasi, si formano le lipossine A4 (LXA4) e le lipossine B4 (LXB4) con spiccata azione anti infiammatoria e immunomodulante. Agendo su macrofagi, cellule dendritiche, linfociti Th1 e Th2, prevengono e/o favoriscono la normalizzazione dei quadri allergici e le patologie croniche immunitarie (10). Riducono inoltre l'afflusso e il numero dei PMN negli essudati, bloccano in vivo la migrazione delle cellule T, inibiscono la secrezione di IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e di interferon gamma e promuovono l'apoptosi. L'idea che i LCPUFA omega-6 svolgano solo un'attività pro-infiammatoria deve essere pertanto rivista (10, 49). I PUFA omega-3, ed in particolare l'EPA, sono invece, fra gli AGE, i più potenti immunomodulatori e sopprimono la risposta immune cellulo mediata. Dall'EPA, per azione delle COX e delle 5-LO si formano i trombossani e le prostaglandine della serie-3 (TX3 e PG3) e i leucotrieni della serie-5 (LTA5, LTB5,LTC5,LTD5) meno attivi rispettivamente delle PG-2 e LTA-4 e quindi con un'azione moderatamente aggregante e infiammatoria mentre le PGE3 hanno proprietà vasodilatatrici che contrastano la vasocostrizione causata dagli acidi grassi omega-6 in eccesso (50,51).

I PUFA n-3 si associano anche ad un livello più elevato di citochine anti infiammatorie l'IL-6r, IL-10 e il TGF $\beta$ 1 e ad un più basso livello di citochine pro infiammatorie, IL-6, IL-1ra, e TNF $\alpha$ , sopprimono la capacità dei monociti di sintetizzare markers pro infiammatori IL-1, IL-1 mRNA, IL-1 $\beta$ , IL-6, interferon gamma (IFN $\gamma$ ), TNF $\alpha$  e il fattore di attivazione delle piastrine, (PAF). Del tutto recentemente è stato inoltre evidenziato che dall'EPA, per azione delle 5 lipossigenasi si formano le Resolvine E, e,

per l'intervento dell'aspirina, i suoi epimeri. Entrambi favoriscono la produzione di citochine anti-infiammatorie, IL-10 e TGFbeta1 (TGF-β1), riducono l'afflusso di neutrofili, la produzione di citochine pro infiammatorie e la permeabilità vascolare, favoriscono l'infiltrazione di monociti e macrofagi che eliminano i neutrofili apoptotici ripulendo la sede dell'infiammazione (10, 49,52-61). Un discorso a parte merita invece il DHA che non dà luogo a prostaglandine e leucotrieni ma alle Resolvine D, e alle Protectine (PD) e Neuroprotectine (NPD), prodotte nella fase risolutiva dell'infiammazione acuta (da questo deriva il nome Resolvine), tutte con azione anti infiammatoria simile a quella delle Resolvine E. Le PD e le NPD hanno un'azione immunoregolatoria e protettiva nei vari parenchimi ed in particolare sulla retina e sul sistema nervoso (55,61).

Tutto questo porta alla conclusione che gli acidi grassi omega-3 sono coinvolti in tutti i processi infiammatori e per il loro potere anti infiammatorio potrebbero essere utili nelle patologie caratterizzate da aumento delle citochine pro infiammatorie quali le malattie infiammatorie croniche come il morbo di Crohn, la colite ulcerosa, l'artrite reumatoide, l'asma, il lupus eritematoso, la psoriasi, la sclerosi multipla, la depressione maggiore ed anche le malattie autoimmuni, le neoplasie ecc. Nel contempo possono dar luogo ad una minor deposizione di materiale lipidico sulle pareti vasali, alla minor formazione di cellule schiumose e quindi ad una sostanziale azione preventiva o di rallentamento su aterogenesi e ipertensione arteriosa, su decadimento delle vascolarizzazione con ridotta ossigenazione dei vari parenchimi, fattori che sono implicati nell'insorgenza della patologia cardiovascolare e neuropsichica (34,35,40,62). Un adeguato equilibrio degli acidi grassi polinsaturi a lunga catena (omega-3 ed omega-6) è indispensabile anche per il normale funzionamento delle cellule nervose e per la produzione e liberazione di due importanti neurotrasmettitori, la serotonina e la dopamina, che, soprattutto nell'adulto, svolgono un ruolo di primo piano in varie patologie. Tali neurotrasmettitori, sostanze chimiche che regolano il flusso delle informazioni trasmesse tra le cellule nervose nel momento in cui attraversano la sinapsi, se non raggiungono livelli adeguati rallentano vistosamente la trasmissione delle informazioni. Inoltre quando i livelli della serotonina sono bassi, è più probabile che si abbiano stati depressivi o comportamenti violenti; quando invece cala la

~~funzione della corteccia prefrontale~~  
deficit dell'attenzione con ridotta capacità di concentrarsi sui compiti immediati (34,36,40,62) .

**Supplementazione e prospettive terapeutiche**

Il ruolo degli AGE e dei LCPUFA in età fetale, per la strutturazione del cervello e di tutti i parenchimi sensibili, non richiede ulteriori conferme per cui deve essere tenuto sotto controllo il loro apporto dietetico o l'eventuale loro supplementazione durante la gravidanza, che potremmo definire di tipo "funzionale", per impedire che, in caso di nascita pre-termine o di una loro carenza anche pre-gravidica, venga compromessa la composizione delle strutture nervose e quindi la funzione cerebrale, visiva ecc. del nuovo nato (15,25,63). In tale ottica viene oggi raccomandata in gravidanza l'assunzione di almeno due pasti alla settimana a base di pesce e, nel lattante, in mancanza del latte materno, l'uso di latti formulati adattati con adeguate quantità di omega-6 e omega-3 (25-36). In caso di mancata assunzione di pesce, sia in gravidanza sia nella prima infanzia e nell'età pediatriche successive, è opportuno il ricorso alla somministrazione di nuovi LCPUFA sintetici che, secondo alcuni, oltre a non avere sapore sgradevole, avrebbero il vantaggio di essere privi di mercurio e di inquinanti tossici che possono essere presenti nei pesci anche se, in tal caso, diventa indispensabile un adeguato apporto di vitamina E (64-67).

Ad ulteriore conferma dell'utilità dei LCPUFA in particolare di omega-3, recenti indagini su gestanti inglesi hanno evidenziato che l'assenza di pesce nella dieta durante la gravidanza da luogo ad un aumento del 35% di neonati sottopeso e che il minor consumo di pesce è correlato con l'aumento di parti prematuri (68,69) mentre la supplementazione della dieta materna con n-3 PUFA sembra prevenire anche lo sviluppo di malattie allergiche e di altre malattie immuno-mediate in età evolutiva (65,67,70). Da una revisione della letteratura del 2005 emerge l'opportunità di supplementare la dieta dei prematuri con AA e DHA in una quantità simile a quella fornita dal latte materno e in una quantità per l'AA lievemente superiore dello 03% e per il DHA dello 02% (71). Anche nei nati a termine l'apporto di tali LCPUFA dovrebbe essere simile a quello del latte materno (71). Nei pre-termine di età gestazionale inferiore a 33 settimane, i lattini arricchiti con AA e DHA favorirebbero anche una normale crescita e mineralizzazione ossea (72). Nelle prima infanzia e nelle età successive numerose indagini retrospettive e prospettive hanno evidenziato la possibilità che carenze alimentari, in periodi sensibili della vita, possono condizionare lo sviluppo neurologico, psico-comportamentale, immunomodulatorio con la comparsa di gravi patologie (23,25,26,28,35,38,72,73). Tutto ciò è un'ulteriore motivo che induce a valutare con attenzione il loro apporto e vi sono fondati motivi per ritenere che, a partire dal concepimento o persino prima, il controllo del livello sierico dei PUFA, dei LCPUFA ed anche del potere antiossidante, cominceranno ad essere richiesti e verranno sempre più richiesti per eventuali correzioni dietetico-terapeutiche che, sotto certi aspetti, potremmo definire di tipo non solo "funzionale" in quanto elementi indispensabili per le strutture di vari parenchimi e per numerosi processi metabolici ma anche "nutraceutico" per gli effetti farmacologici che svolgono (12, 25,31,33,49,57). Oltre agli aspetti strutturali, il ruolo degli AGE e dei loro derivati nei processi infiammatori cronici ed immunitari ora brevemente citati, ha spinto numerosi ricercatori ad intraprendere dei tentativi terapeutici.

Così, nella morbo di Crohn la somministrazione di olio di pesce contenente dosi adeguate di acidi grassi n-3, ha evidenziato una riduzione della frequenza delle ricadute con miglioramento del decorso della malattia sia in soggetti adulti sia in soggetti in età evolutiva (75,76). In un recente studio in doppio cieco, randomizzato, controllato contro placebo in soggetti in età pediatrica, la somministrazione di una miscela di acidi grassi omega-3 in capsule gastroresistenti e mesalazina, (5-ASA) è risultata efficace nel prolungare lo stato di remissione della malattia (77). Questo non solo per l'azione sinergica anti infiammatoria dei due composti nell'inibire alcuni punti chiave della cascata infiammatoria, come rilevato dagli autori, ma anche, a nostro modesto avviso e in base alle ricerche più recenti, per l'importante azione delle Resolvine E e degli epimeri delle Resolvine E attivate dalla 5-ASA (49,60) (<Caramia-Tab.Cascata 06.pdf>)>Tab.1</a>).

Uno studio in doppio cieco controllato e randomizzato in soggetti di età compresa fra 10 e 15 anni affetti da asma, che vivevano tutti in un ambiente di tipo ospedaliero, assumevano gli stessi alimenti, e si trovavano quindi nelle stesse condizioni sperimentali, ha confermato che la somministrazione di olio di pesce con dosi adeguate di acidi grassi n-3, riduce la sintomatologia e la risposta all'acetilcolina e migliora il quadro clinico. La cosa, secondo gli autori, sarebbe dovuta almeno in parte, ad un riequilibrio del rapporto n-6/n-3 (78).

In soggetti fibrosi cistici la somministrazione di acidi grassi omega-3 PUFA, incorporandosi nelle membrane dei neutrofili, determinano un effetto anti-infiammatorio riducendo la produzione di LTA4 da parte dell'AA dei neutrofili e molto verosimilmente attraverso altri meccanismi non del tutto noti (79-81) .



Anche nei soggetti con artrite reumatoide la somministrazione per os di olio di pesce o la somministrazione endovenosa di una emulsione di pesce contenente PUFA omega-3, ha portato ad un miglioramento delle condizioni cliniche della malattia, dando luogo ad un netto miglioramento della sintomatologia clinica (dolore, rigidità mattutina, stanchezza ecc) (82-84). Un importante studio italiano, il GISSI, condotto in oltre 11.000 pazienti sopravvissuti ad infarto del miocardio (47,48) ha evidenziato che somministrando 1g/die di acidi grassi omega-3 viene ridotto sia il rischio di aritmie sia di arresto cardiaco e quindi di morte, evenienze alquanto frequenti nei post infartuati (85). In caso di bassi livelli dietetici di EPA+DHA vi è il rischio di arresto cardiaco ma l'apporto di AaL più che essere elevato, dovrebbe essere bilanciato con l'AL e rappresentare lo 0,6-1% del totale delle calorie (circa 2 g /die nell'adulto) mentre l'AL non dovrebbe superare i 7g/die (85,86) Questi e numerosi altri studi, hanno recentemente indotto l'American Heart Association a raccomandare il consumo di due porzioni di pesce alla settimana per soggetti senza patologia coronarica e almeno una porzione giornaliera per quelli con patologia coronaria. Per una azione cardioprotettiva, volta a ridurre la morte improvvisa o l'infarto miocardico, dovrebbe essere assunto almeno 1 g al giorno di EPA più DHA con proporzioni di EPA e DHA pari a quelle che si trovano normalmente in natura (3 per 2 circa) (87-89). Dosi più alte di omega-3, pari a 2-4 g/die sono richiesti per ridurre i livelli elevati di trigliceridi e almeno 3g/die per ridurre la rigidità mattutina nell'artrite reumatoide o per ridurre la somministrazione giornaliera di FANS mentre dosi ancora più elevate sono richieste per cercare di ridurre la pressione arteriosa o per concorrere a prevenire il rigetto nei trapiantati di rene (40,67,87). In ambito neuropsichiatrico, bassi livelli sierici di acidi grassi omega-3 ed alti livelli di omega-6, sono stati associati a varie condizioni neuropsichiatriche quali deficit di attenzione e iperattività, aggressività, malattia di Alzheimer, schizofrenia, depressione maggiore ecc (34-36).

Pur essendo noto che il DHA è l'acido grasso più rappresentato nel cervello, non sono noti il meccanismo d'azione degli acidi grassi omega-3 nella normale attività dei neuroni e tanto meno nelle suddette condizioni patologiche anche se, dosi elevate di olio di pesce, per il loro contenuto di DHA, sembrano ridurre, in alcuni casi, la sintomatologia dei quadri clinici su riportati e riescono a mantenere livelli adeguati dei neurotrasmettitori, serotonina e dopamina, con un certo risultato su stati depressivi, comportamenti violenti, morbo di Parkinson (40,62,90-93). Tali risultati sono stati ottenuti anche in uno studio controllato in doppio cieco in bambini depressi di 6-12 anni (94)

A conferma di ciò recentemente è stata rilevata una evidente correlazione tra il consumo di pesce e depressione maggiore, condizione patologica molto rara nelle popolazioni che mangiano molto pesce e anche il contenuto di DHA nel tessuto adiposo dei depressi è inversamente proporzionato con la gravità della depressione (34,36,93,95-97). Livelli bassi di DHA e un rapporto elevato omega-6/omega-3 sarebbe secondo alcuni anche predittivo di rischio di suicidio nei depressi (35). Inoltre nei soggetti con depressione maggiore vi è una aumentata produzione di prostaglandine e citochine, pro infiammatorie IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IFN $\gamma$  e in corso di stress vengono prodotte citochine infiammatorie IL-6, TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$ . Sembrerebbe pertanto che in caso di livelli degli acidi grassi omega-3 troppo bassi, le vie chimiche essenziali verrebbero saturate e bloccate dagli omega-6, concorrendo all'insorgere dei disturbi neuropsichiatrici (35,40, 92).

Infine va rilevato che entrambi gli AGE omega-6 ed omega-3 influenzano l'espressione genica della patologia infiammatoria (95,97). In vitro, le PGE2 esplicano un'azione carcinogena mentre gli omega-3, per la loro azione anti PGE2, avrebbero un'azione



preventiva su alcuni tumori ormono-dipendenti (tumore del seno, della prostata) (43,55,98-100). Secondo altri gli omega-3 svolgerebbero anche un'azione competitiva su alcuni enzimi delle vie metaboliche dell'AL e dell'AA (15-lipoxygenase e cicloossigenasi) determinando una ridotta proliferazione delle cellule neoplastiche ed un aumento dell'apoptosi. Tale risultato di prevenzione e trattamento è stato ottenuto anche introducendo il gene *Caenorhabditis elegans*, *fat-1*, che codificando una denaturasi omega-3 nelle cellule del tumore del seno determina la produzione di acidi grassi n-3 e conseguente azione antineoplastica (98). Recenti studi hanno inoltre evidenziato che nelle cellule neoplastiche del tumore del seno e del polmone vi è un rapporto elevato di acidi grassi n-6 / n-3 e che tale rapporto è molto importante nella comparsa e nel controllo dell'evoluzione del tumore (43,100,101).

In attesa di ulteriori e valide conferme di tali ipotetiche azioni, sempre più importante sembra essere non tanto la quantità di AL ed in particolare di AaL quanto la loro equilibrata assunzione, il loro rapporto che risulta critico per la prevenzione delle malattie in quanto i due PUFA competono fra loro per la desaturazione ed elongazione che portano alla produzione dei rispettivi derivati (Tab. 1).

#### CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Fin dai tempi più antichi, gli acidi grassi omega-3 hanno fatto parte della dieta dei nostri progenitori (paleo-dieta), e, come emerso da studi antropometrici, il genere umano è evoluto assumendo una dieta con scarse quantità di grassi e un mix bilanciato di omega-6 - omega-3 in un rapporto pari a 1-2:1 e molto ricca di antiossidanti naturali. Vi sono pertanto fondati motivi per ritenere che questo, nel corso di molti millenni, ha condizionato la composizione strutturale di tutti i nostri parenchimi e la loro funzione. Negli ultimi 150 anni, in particolare nel mondo occidentale più evoluto, poiché gli omega-6 sono più rappresentati nei vari alimenti, con il miglioramento delle condizioni socio-economiche, abbiamo assistito ad una loro progressiva e rilevante aumentata assunzione, con lipidi animali, oli di semi ecc., ai quali si è associata una aumentata assunzione di grassi saturi e acidi grassi trans. Contemporaneamente, l'apporto con la dieta di acidi grassi omega-3 progressivo e notevolmente ridotto ha portato il rapporto ottimale omega-6/omega-3 di circa 5-6:1, con un apporto di energia pari al 3% da acidi grassi omega 6 e 0,5% da acidi grassi omega 3, a superare il rapporto di 20:1 e conseguente condizione che favorisce l'eccessiva produzione di prostaglandine e citochine pro-infiammatorie (40,41,43,55,62)

Partendo dall'occasionale riscontro, circa 35 anni fa, degli effetti benefici della dieta ricca di pesce, e quindi di omega-3, nella prevenzione delle patologie cardiovascolari, in seguito ad innumerevoli studi e ricerche, tali effetti sono stati riscontrati in numerose altre condizioni patologiche e associate ad uno squilibrio nutrizionale. Questo perché l'infiammazione è alla base di molte patologie e l'elevato rapporto omega-6/omega-3 favorisce, a lungo andare, la patogenesi di malattie cardiovascolari, autoimmuni, infiammatorie croniche, osteoporosi, tumori ecc.. L'importanza degli omega-3 nella dieta, a partire dalla donna in gravidanza e nella prima infanzia anche per la funzione strutturale, è pertanto oggi evidente come è evidente la necessità di ritornare ad un rapporto omega-6/omega-3 della dieta più fisiologico.

Oggi si tende sempre più ad avere dei prodotti biologicamente sani ma questo spesso non basta e non significa sempre avere prodotti adeguati per la salute dell'uomo in quanto i fabbisogni nutrizionali dell'uomo differiscono dall'apporto fornito dai loro cibi. Per tale motivo viene oggi riscoperta la saggezza dei nostri vecchi quando sostenevano che il pesce fa bene al cervello e viene consigliato un suo adeguato apporto con la dieta, 2-3 volte alla settimana, o, nel sospetto di un eccessivo apporto

di mercurio, alimenti arricchiti di omega-3 con diverse modalità, o adeguate assunzioni supplementari di EPA e DHA a scopo preventivo e/o terapeutico in rapporto alle varie condizioni fisiologiche e/o patologiche (40,41,62,87,102, 103).

In tale ottica, dopo la realizzazione di alcuni prodotti alimentari (latte, formaggi, uova ecc.) con un certo contenuto di omega-3, si inseriscono i tentativi di produrre dei maiali transgenici che esprimono il gene *Caenorhabditis elegans*, *fat-1* (inserito attraverso un adenovirus), una desaturasi capace di convertire gli acidi grassi n-6 in n-3 producendo alti livelli di n-3 dagli n-6 analoghi, per cui i loro tessuti hanno un rapporto significativamente più basso di acidi grassi n-6/n-3.

I discendenti di questi suini "hfat-1 transgenici" potrebbero rivelarsi utili nello studio e nella terapia di alcune condizioni patologiche dell'uomo e, se sarà loro permesso di entrare nella nostra catena alimentare, vi sono fondati motivi per ritenere che potremo migliorare il nostro stato di salute (104,105).

Nella speranza e nell'attesa di tali realizzazioni, si ritengono però necessari ulteriori studi clinici randomizzati e controllati non solo per confermare l'efficacia terapeutica, il dosaggio, i rapporti ottimali EPA/DHA nel ridurre le morti per aritmia e patologia cardiovascolare, ma anche la loro reale efficacia e i meccanismi d'azione nelle molteplici condizioni patologiche nelle quali oggi si ritiene possano essere utili.

#### BIBLIOGRAFIA

1 - Burr G., Burr M.: A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J. Biol. Chem.* 1929; 82: 345-49.

2 - Kellaway CH, Trethewie ER. The liberation of a slow-reacting smooth muscle stimulating substance in anaphylaxis. *Q. J. Exp. Physiol.* 1940; 30: 121-45.

3 - Brocklehurst W E. The release of histamine and formation of a slow-reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *J Physiol.* 1960; 151:416-35.

4 - Samuelsson BI, Borgeat P, Hammarstrom S, Murphy RC. Introduction of a nomenclature: leukotrienes. *Prostaglandins.* 1979;17:785-7.

5 - Samuelsson B. From studies of biochemical mechanism to novel biological mediators: prostaglandin endoperoxides, thromboxanes, and leukotrienes. *Nobel Lecture. Biosci Rep.* 1983; 3:791-813.

6- Samuelsson BI. Leukotrienes mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science.* 1983; 220,568-75.

7 - Samuelsson BI, Dahlen SE, Lindgren JA, Rouzer CA, et al. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science* 1987; 237:1171-76.

8 - Serhan CN, Hamberg M, Samuelsson B. Lipoxins: novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81:5335-39.

9 - Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter pro-inflammation signals. *J. Exp. Med.* 2002;196, 1025-37.

10 - Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Arita M. Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their aspirin triggered endogenous epimers: an overview of their protective roles in catabasis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2004; 73: 155-72.

11 - Crawford MA, Doyle W, Drury P, Leighfield M, et al. 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; 105-112.

12 - Caramia G, Nobilini A. Il ruolo degli acidi grassi essenziali in età pediatrica. *Fano*

*Pediatrica* 1990; 49-55.

13 - Crawford MA, Hassam AG, Williams G, Whitehouse WL. Essential fatty acids and fetal brain growth. *Lancet* 1976; 23: 452-53.

14 - 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; 8:517-41.

15 - Uauy RD, Birch DG, Birch EE, Tyson JE. Effect of dietary n-3 fatty acids on retinal function of very low birth weight neonates. *Ped. Res.* 1990; 28: 485-92.

16 - Warthon B. Food for the brain. *Atti VIII° Congresso Internazionale Bambino Progetto Salute. Ancona-Portonovo* 1991; 44-51.

17 - Cocchi M, Noble R. Ruolo del DHA nello sviluppo embrio-nale. *Nutrizione* 1992; 15: 23.

18 - Moore SA. Cerebral endothelium and astrocytes co-operate in supplying docosahexaenoic acid to neurones. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1993; 331: 229-33.

19 - Cocchi M. Cervello, retina e fertilità. *Il Segnale Editore* 1998.

20 - Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during human development *J. Pediatr.* 1992; 120 5: 129-38.

21 - Cocchi M: The significance of n-3 fatty acids in foetal /neonatal development and some alternative sources. *Proceedings of the nutrition society* 1993; 52:224-9.

22 - Hernell O. The requirements and utilization of dietary fatty acids in the newborn infant. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* 1990; 365: 20-7.

23 - 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: 262-6.

24 - Cocchi M. Acidi grassi polinsaturi, cervello e membrana. *Atti XIV° Congresso Internazionale - Bambino: Progetto Salute. Ancona-Portonovo* 1997; 161-6.

25 - Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007;369:578-85.

26 - Willatts P, Forsyth IS, Di Modugno MK, Varma S, et al. Effect of long chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age. *Lancet* 1998; 352: 688-91.

27 - Lucas A. Early diet and later outcome in premature babies. *Atti X° Congresso Internazionale Bambino Progetto Salute. Ancona-Portonovo* 1993; 44-5 1.

28 - Carlson SE. The role of omega 3 and omega 6 fatty acids in development and general health. *Atti XVI° Congresso Internazionale Bambino: Progetto Salute Ancona-Portonovo* 1999: 286-91.

29 - Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition – implication for the preterm infant *J Perinatol.* 2005; 25 Suppl:2-6.

30 - Crawford MA, Golfetto I, Ghebremeskel K, Min Y, et al. The potential role for arachidonic and docosahexaenoic acids in protection against some central nervous system injuries in preterm infants. *Lipids* 2003;38:303-15.

31 - Caramia G, Cocchi M, Frega N. Recenti progressi in nutrizione. *Progress In Nutrition* 2000; 2: 25-40.

32 - Sioen IA, Pynaert I, Matthys C, De Backer G, et al. Dietary intakes and food sources of fatty acids for Belgian women, focused on n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 2006;41:415-22.

33 - Innis SM. Polyunsaturated fatty acids in human milk: an essential role in infant development. *Adv Exp Med Biol.* 2004;554:27-43.

34 - Cocchi M, Tonello L. Considerazioni Biologiche, Biochimiche e Matematiche sull'applicazione di una Rete Neurale Artificiale nello studio del rapporto fra Acidi

- Grassi delle Piastrine e Depressione Maggiore. Jour. of Biol. Res. In stampa*
- 35 - Puri BK. *Attention-deficit hyperactivity disorder: a natural way to treat ADHD.* Hammersmith Press London UK. 2005.
- 36 - Sublette ME, Hibbeln JR, Hanga Galfalvy, Oquendo MA, et al. *Omega-3 polyunsaturated essential fatty acid status as a predictor of future suicide risk. Am J Psychiatry* 2006;163:1100-02.
- 37 - Bang HO, Dyerberg J.: *Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. Acta Med. Scand.* 1972; 192:85-91.
- 38 - Kagawa Y., Nishizawa M., Miyatake T., Yamamoto T. et al.: *Eicosapolyenoic acids of serum lipids of Japanese Islander with low incidence of cardio-vascular diseases. J Nutr Sci Vitami-nol* 1982; 28:441-5.
- 39 - Caramia G, Frega N, Mozzon M, Malavolta M, et al. *Aspetti nutrizionali e condizioni clinico-patologiche. Attualità e possibilità terapeutiche. Atti XVIII° Congresso Internazionale - Bambino: Progetto Salute.* 2001; pp. 278-97.
- 40 - Simopoulos AP. *Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. J.Amer.College Nutr.* 2002; 21:495.505.
- 41 - Khor GL. *Dietary fat quality: a nutritional epidemiologist's view. Asia Pac J Clin Nutr.* 2004;13S:S22.
- 42 - Mori TA, Beilin LJ. *Omega-3 fatty acids and inflammation. Curr Atheroscler Rep.* 2004;6:461-7.
- 43 - Simopoulos AP. *Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. Biomed Pharmacother.* 2006;60:502-7.
- 44 - Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, et al. *Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:439-46.
- 45 - Engler MM, Engler MB, Malloy M, Chiu E, et al. *Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY study. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2004;42: 672-9.
- 46 - Egert S, Somoza V, Kannenberg F, Fobker M, et al. *Influence of three rapeseed oil-rich diets, fortified with alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic acid or docosahexaenoic acid on the composition and oxidizability of low-density lipoproteins: results of a controlled study in healthy volunteers. Eur J Clin Nutr.* 2006; Sep 13.
- 47 - GISSI-Prevenzione Investigators. *Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione Trial. Lancet* 1999;354:447-55.
- 48 - Albert CM. *Fish oil: an appetising alternative to anti-arrhythmic drugs? Lancet* 2004;363:1412-3.
- 49 - Serhan CN, Savill J. *Resolution of inflammation: the beginning programs the end. Nat. Immunol.* 2005; 12: 1191-97.
- 50 - Takano T, Clish CB, Gronert K, Petasis N, et al. *Neutrophil-mediated changes in vascular permeability are inhibited by topical application of aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 and novel lipoxin B4 stable analogues. J. Clin. Invest.* 1998; 10:819-26.
- 51 - Fritsche K. *Fatty acids as modulators of the immune response. Annu Rev Nutr.* 2006;26:45-73.
- 52 - Godson, C, Mitchell S, Harvey K, Petasis NA, et al. *Cutting edge: Lipoxins rapidly stimulate non phlogistic phagocytosis of apoptotic neutrophils by monocyte-derived macrophages. J. Immunol.* 2000;164, 1663-7.
- 53 - Huynh M-LN, Fadok VA, Henson PM. *Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cells promoted TGF-β1 secretion and the resolution of inflammation. J Clin*



*Invest.* 2002;109,41-50.

54 - Lawrence T, Bebien M, Liu GY, Nizet V. et al. IKK $\alpha$  limits macrophage NF-kappaB activation and contributes to the resolution of inflammation. *Nature* 2005; 434: 1138-43.

55 - La Guardia M, Giammanco S, Di Majo D, Tabacchi G, et al. Omega 3 fatty acids: biological activity and effects on human health. *Panminerva Med.* 2005;47:245-57.

56 - Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, et al. Stereochemical assignment, anti-inflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med.* 2005; 201:713-22.

57 - Caramia G. L'acido docosaesaenoico (DHA): aspetti fisiopatologici e prospettive terapeutiche Atti XXII Congresso Internazionale Bambino: Progetto Salute. Ancona 26-28 Maggio 2005; 2-13.

58 - Arita M, Clish CB, Serhan CN. The contributions of aspirin and microbial oxygenase to the biosynthesis of anti-inflammatory resolvins: novel oxygenase products from omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;338:149-57.

59 - Caramia G. Attualità degli acidi grassi omega-3 nella fibrosi cistica. Atti 5° Convegno Nazionale Acidi Grassi omega-3, CLA e Antiossidanti. Ancona 23-25 Giugno Progress in Nutrizione 2005; 1S: 63.

60 - Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1505S-19S.

61 - Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Lu Y, et al. Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. *J Immunol.* 2006;176:1848-59.

62 - Young G, Conquer J. Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. *Reprod Nutr Dev.* 2005; 45:1-28.

63 - Mukherjee PK, Marcheselli VL, Serhan CN, Bazan NG. Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004;101: 8491-6.

64 - Caramia G. Gli acidi grassi essenziali in Neonatologia e Pediatria. *Progress in Nutrition* 1999; 3-4:49-58.

65 - Prescott SL, Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and allergic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004;7:123-9.

66 - Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids and antioxidants in edible wild plants. *Biol Res.* 2004;37:263-77.

67 - Oh R. Practical applications of fish oil (Omega-3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Fam Pract.* 2005;18:28-36.

68 - Olsen SF, Secher NJ: Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *Br Med J* 2002;324:1-5.

69 - Smuts CM, Huang M, Mundy D, Plasse T, Major S, Carlson SE: A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:469-79.

70 - Dunstan JA, Prescott SL. Does fish oil supplementation in pregnancy reduce the risk of allergic disease in infants? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5:215-21.

71 - Fleith M, Clandinin MT. Dietary PUFA for preterm and term infants: review of clinical studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2005;45:205-29.

72 - Groh-Wargo S, Jacobs J, Auestad N, O'Connor DL, et al. Body composition in preterm infants who are fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatr Res.* 2005;57:712-8.

73 - Barker D. 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.

74 - Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, et al. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003;111: 39-44.

75 - Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, et al. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in crohn's disease. *N Engl J Med* 1996;334:1557-60.

76 - Belluzzi A, Boschi S, Brignola C, Munarini A, et al. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl):339S-42S.

77 - Romano C, Cucchiara S, Barabino A, Annese V, et al. Usefulness of  $\omega$ -3 fatty acid supplementation in addition to mesalazine in maintaining remission in pediatric Crohn's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *World J Gastroenterol* 2005;11:7118-21.

78 - Nagakura T, Matsuda S, Shichijyo K, et al. Dietary supplementation with fish oil rich in  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 861-5.

79 - Caramia G. Fatty acids composition of plasma phospholipids and triglycerides in children with cystic fibrosis. The effect of dietary supplementation with an olive and soybean oils mixture. *Ped. Med. Chir.* 2003;25: 42-9.

80 - Malavolta M, Caramia G, Gagliardini R, Giovagnoni A, et al. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in cystic fibrosis patients modify the fatty acid composition of mononuclear blood cells and nasal mucosa. *In press.*

81 - Panchaud A, Sauty A, Kernen Y, Decosterd LA, et al. Biological effects of a dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in cystic fibrosis patients: a randomized, crossover placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2006;25:418-27.

82 - Berbert AA, Kondo CR, Almendra CL, Matsuo T, et al. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition.* 2005;21:131-6.

83 - Miggiano GA, Gagliardi L. Diet, nutrition and rheumatoid arthritis. *Clin Ter.* 2005;156:115-23.

84 - Leeb BF, Sautner J, Andel I, Rintelen B. Intravenous application of omega-3 fatty acids in patients with active rheumatoid arthritis. The ORA-1 trial. An open pilot study. *Lipids.* 2006;41:29-34.

85 - Rupp H, Wagner D, Rupp T, Schulte LM, Maisch B. Risk stratification by the "EPA+DHA level" and the "EPA/AA ratio" focus on anti-inflammatory and antiarrhythmogenic effects of long-chain omega-3 fatty acids. *Herz.* 2004;29:673-85.

86 - de Lorgeril M, Salen P. The Mediterranean-style diet for the prevention of cardiovascular diseases. *Public Health Nutr.* 2006;9:118-23.

87 - Covington MB. Omega-3 fatty acids. *Am Fam Physician.* 2004;70:133-40.

88 - Breslow JL. N-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Am.J Clin Nutr.* 2006;83(Suppl):1477-82.

89 - Harris WS, Assaad B, Poston WC. Tissue omega-6/omega-3 fatty acid ratio and risk for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2006;98:19-26.

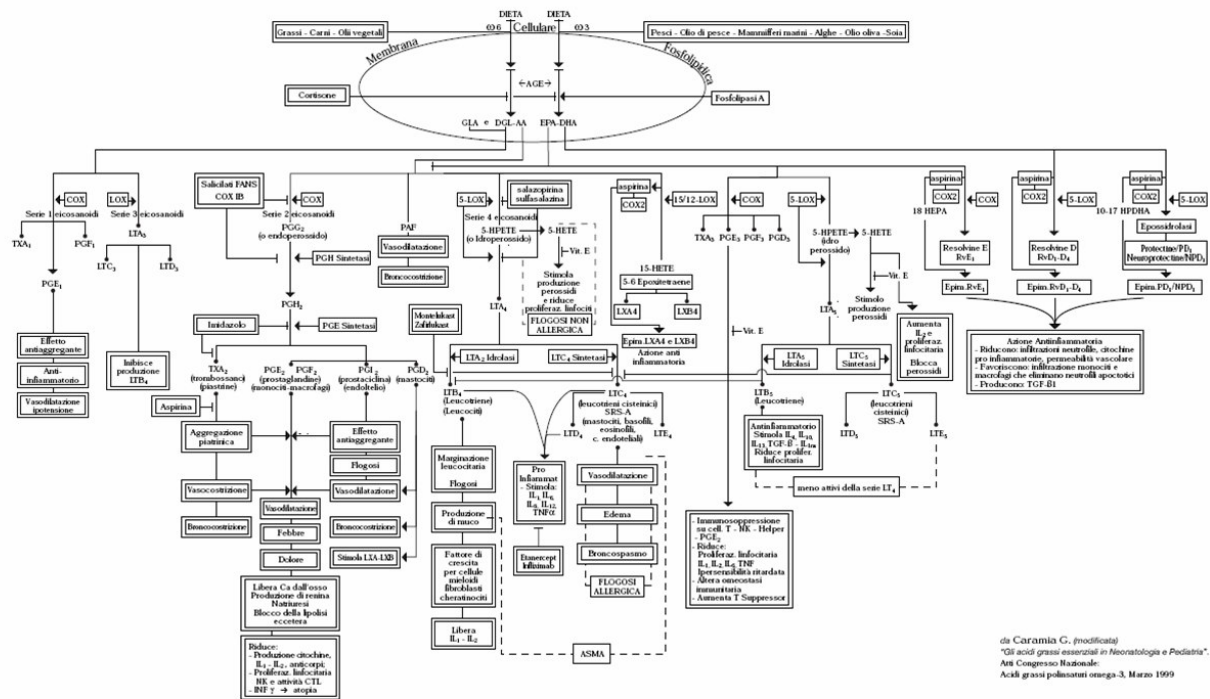
90 - Iribarren C, Markovitz JH, Jacobs DR Jr, Schreiner PJ, et al. Dietary intake of n-3, n-6 fatty acids and fish: relationship with hostility in young adults--the CARDIA study. *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58:24-31.

91 - London DS, Stoll AL, Manning BB: Psychiatric agriculture: systemic nutritional modification and mental health in the developing world. *Med Hypotheses.* 2006;66:1234-9.

92 - Peet M. The metabolic syndrome, omega-3 fatty acids and inflammatory processes in relation to schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.*

2006;75:323-7.

- 93 - Hibbeln JR, Ferguson TA, Blasbalg TL. Omega-3 fatty acid deficiencies in neurodevelopment, aggression and autonomic dysregulation: opportunities for intervention. *Int Rev Psychiatry*. 2006;18:107-18.
- 94 - Nemets H, Nemets B, Apter A, Ziva Bracha et al. Omega-3 Treatment of Childhood Depression: A Controlled, Double-Blind Pilot Study. *Am J Psychiatry* 2006;163:1098-1100.
- 95 - Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1954-67.
- 96 - Mamalakis G, Kalogeropoulos N, Andrikopoulos N, Hatzis C, et al: Depression and long chain n-3 fatty acids in adipose tissue in adults from Cret. *European Journal of Clinical Nutrition* 2006: 60, 882–8.
- 97 - Ordovas JM. Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:443S-446S.
- 98 - Ge Y, Chen Z, Kang ZB, Cluette-Brown J, et al. Effects of adenoviral gene transfer of *C. elegans* n-3 fatty acid desaturase on the lipid profile and growth of human breast cancer cells. *Anticancer Res*. 2002;22:537-43.
- 99 - Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, Augustsson K, et al. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:204-16.
- 100 - Kelavkar UP, Hutzley J, Dhir R, Kim P, et al. Prostate tumor growth and recurrence can be modulated by the omega-6:omega-3 ratio in diet: athymic mouse xenograft model simulating radical prostatectomy. *Neoplasia*. 2006;8:112-24.
- 101 - Xia SH, Wang J, Kang JX. Decreased n-6/n-3 fatty acid ratio reduces the invasive potential of human lung cancer cells by downregulation of cell adhesion/invasion-related genes. *Carcinogenesis* 2005;26:779-84.
- 102 – US Department of Health and Human Services, US Environmental Protection Agency. What you need to know about mercury in fish and shellfish 2004 EPA and FDA advice for: women who might become pregnant women who are pregnant nursing mothers young children. Washington, DC, 2004. Report number EPA-823-R-04-005 <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/admehg3.html> . (accessed April 11, 2006).
- 103 - Bourre JM. Where to find omega-3 fatty acids and how feeding animals with diet enriched in omega-3 fatty acids to increase nutritional value of derived products for human: what is actually useful ? *J Nutr Health Aging*. 2005;9:232-42.
- 104 - Lai L, Kang JX, Li R, Wang J et al., Generation of cloned transgenic pigs rich in omega-3 fatty acids. *Nature Biotechnology* 2006;24: 435-6.
- 105 - Prather RS. Cloned transgenic heart-healthy pork? *Transgenic Res*. 2006;15:405-7.



**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 PGG<sub>2</sub>, endoperossido. Corbi: bloccano tutte le cicloossigenasi nelle varie sedi. 1 Indinazolo: blocca la PGE<sub>2</sub> sintasi e quindi la produzione di TXA<sub>2</sub> nella piastrina. Salicilato e Salsalato: bloccano la lipoossigenasi e quindi la produzione di idroperossido. 5-HETE e dei suoi acidi 5-HETE responsabili di febbre mentre la vitamina E blocca l'azione di quest'ultimo, la produzione di perossidi e la proliferazione di linfociti innescando la febbre non allergica. EPA: blocca l'azione dell'AA e può interferire sulla produzione dei suoi derivati. PAF: fitone attivato piastrinico: mediatore lipidico prodotto dai basofili e probabilmente dai mastociti. Montelukast e Zafirlukast: EPA. 5-HETE (idroperossido): blocca la Vit. E. Enascepi e Infliximab: bloccano TNF $\alpha$ . LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTD<sub>5</sub>, mediatori pro infiammatori. Citochine: Macrofagi/Mastociti Linfociti Th1 Th2 Pro infiammatorie IL-1 $\alpha$  - IL-1 $\beta$  - TNF $\alpha$  IL-6 - IL-11 - IL-9 IL-2 - DNFB TNF antiinfiammatorie IL-4 - IL-10 IL-5 - IL-13 IL-6 - IL-11 - IL-9 IL-4 - IL-10 IL-5 - IL-10

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