

## **L'ACIDO DOCOSAESAENOICO (DHA) ASPETTI FISIOPATOLOGICI E PROSPETTIVE TERAPEUTICHE**

**Caramia G. – Ruffini E\*.**

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

\*U. O. di Pediatria

Dipartimento Materno-Infantile - Ascoli Piceno

[www.bambinoprogettosalute.it](http://www.bambinoprogettosalute.it)

### **Introduzione**

La dieta dell'uomo negli ultimi 100 anni si è considerevolmente modificata. Una delle più importanti modifiche è l'enorme incremento dei grassi nella dieta. Dal punto di vista qualitativo vi è stato un aumento dell'introduzione di grassi saturi, del polinsaturo acido linoleico (LA) della serie omega-6 e la concomitante riduzione di alimenti ricchi di acidi grassi della serie omega-3, acido alfa-linolenico (ALA) e acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LCP) della stessa serie, acido eicosapentanoico (EPA) e docosaesanoico (DHA) provenienti dall'assunzione del pesce. Questa dieta, associata ad altre modifiche ambientali, è considerata una delle maggiori cause del rapido aumento delle malattie croniche dieta-relative, incluse quelle cardiovascolari, nell'ultimo secolo. Negli ultimi decenni, sulla base delle osservazioni epidemiologiche della bassa incidenza di malattie autoimmuni e infiammatorie nella popolazione eschimese, l'interesse si è spostato verso gli acidi grassi LCP ed in particolare sul DHA per i possibili effetti biologici.

Gli acidi grassi LA e ALA sono essenziali per la nostra dieta in quanto la specie umana è incapace di sintetizzarli ed è perciò indispensabile assumerli in modo adeguato e costante dagli alimenti. Questi due acidi, come tali, non svolgono una precisa funzione fisiologica, salvo quella di essere utilizzati come fonte di energia. Comunque una volta entrati nel compartimento cellulare, possono essere trasformati a livello microsomiale in LCP ( $\geq 20$  atomi di carbonio e  $\geq 3$  doppi legami) (figura 1). Il più importante LCP della serie omega-6 è l'acido arachidonico (AA), mentre EPA e DHA sono i maggiori LCP della serie omega-3. Gli acidi grassi LCP, assunti con la dieta sono presenti, in alte concentrazioni nella carne (AA) e nel pesce (EPA, DHA) e sono mattoni importanti nella costituzione delle strutture lipidiche. La loro localizzazione li vede incorporati nelle strutture fosfolipidiche delle membrane cellulari dove assicurano, in particolare EPA e DHA, il giusto grado di fluidità, permeabilità e modulazione. Inoltre liberati dai fosfolipidi di membrana sono precursori di molecole definite eicosanoidi (prostaglandine, prostaciline, trombossani, leucotrieni e lipoxine) e, recentemente, docosanoidi (decosatrieni e resolvine) derivati rispettivamente dall'AA/EPA e dal DHA (figura 2). Queste molecole agiscono come sostanze simil-ormonali regolando le funzioni cellulari citoplasmatiche e di membrana e svolgono un ruolo importante in numerose funzioni dell'organismo tra cui l'infiammazione, la pressione arteriosa, la reattività bronchiale e l'aggregazione piastrinica.

### **Aspetti fisiopatologici**

Varie ricerche hanno dimostrato che gli acidi grassi LCP omega-3 hanno un effetto antinfiammatorio. La formazione di prostaglandine con tale effetto avviene attraverso una competizione tra AA e gli omega-3, in particolare l'EPA, a livello della ciclossigenasi e lipossigenasi (figura 3). L'aumentato apporto di acidi grassi omega-3 riduce l'incorporazione dell'AA all'interno delle membrane cellulari promuovendo una netta risposta anti-infiammatoria. In generale gli eicosanoidi derivati dall'acido arachidonico PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, TBX<sub>2</sub>, hanno effetti infiammatori e, in particolare l'acido 12-idrossieicosatetraenoico (12-HETE), sono in correlazione positiva con la cancerogenesi. Gli eicosanoidi derivati dall'EPA, prostaglandine e trombossani della serie 3 e prostaglandine e leucotrieni della serie 5, riducono la produzione di AA e quindi degli eicosanoidi AA-derivati e incrementano il loro catabolismo attraverso l'attività degli enzimi perisosomiali. Inibiscono inoltre l'attività della COX-2.

L'introduzione con la dieta di omega-3 nell'organismo umano conduce ad un decremento dei markers infiammatori, inclusi leucotrieni, prostaglandine, interleuchine e TNF (tabella 1). In particolare si assiste a:

- diminuita produzione dei metabolici delle prostaglandine  $E_2$ ;
- diminuzione del tromboxano  $A_2$ , potente vasocostrittore e aggregatore di piastrine e quindi con effetto trombotico;
- diminuzione della formazione di leucotriene  $B_4$ , un potente induttore di infiammazione e di chemiotassi e aderenza dei leucociti,
- un aumento del tromboxano  $A_3$ , un debole aggregatore piastrinico e debole vasocostrittore,
- un incremento di prostaciclina  $PGI_3$ , vasodilatatore e inibitore della aggregazione piastrinica,
- aumento del leucotriene  $B_5$ , debole induttore di infiammazione e debole agente chemiotattico.

Ricerche recenti hanno evidenziato che la produzione di mediatori lipidici ad azione anti-infiammatoria non è una prerogativa dell'EPA ma anche del DHA. In particolare sono state evidenziate due nuove molecole derivate dal DHA che sono i decosatrieni (10-17S, docosatrieni) e le 17S resolvine (in quanto identificate nella fase di risoluzione dell'infiammazione acuta). Sono presenti nel cervello del topo, nelle cellule gliali umane e nelle cellule ematiche. Hanno una azione anti-infiammatoria ed immunoregolatrice, per regolazione della migrazione dei neutrofili ed espressione delle citochine, nonché neuroprotettiva; per tale motivo sono definite anche neuroprotectine (Serhan CN, 2005).

Sebbene i derivati dell'AA abbiano una azione pro-infiammatoria, studi recenti hanno evidenziato che le lipoxine, derivate dall'AA, sono invece ecosanoidi endogeni anti-infiammatori. Le lipoxine ( $LXA_4$  e  $LXB_4$ ) sono prodotte in vari tessuti e generate dall'interazione cellula-cellula (ad esempio cellula epiteliale e neutrofilo). Esse agiscono da un lato inibendo la chemiotassi, l'aderenza e la migrazione dei neutrofili ed il danno leucocito-mediato, e dall'altro favorendo la soppressione dei neutrofili e dell'IL-8 (McMahon B et al, 2004). Nei pazienti con fibrosi cistica è stato evidenziato come nel BAL vi sia una diminuzione delle lipoxine e studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione di analoghi delle lipoxine sopprimono l'infiammazione neutrofila, riducono la carica batterica ed attenuano la severità della malattia (Karp CL et al, 2004). Sempre a livello polmonare le  $LXA_4$  hanno i recettori  $cysLT_1$  in comune con i leucotrieni (LC cys) responsabili nell'asma dell'edema, della ipersecrezione mucosa e della infiammazione eosinofila. Il legame delle  $LXA_4$  con il recettore blocca l'azione del leucotriene per cui inibisce la broncostruzione (Celik G, 2004).

Gli acidi grassi omega-3 presentano oltre all'effetto antinfiammatorio anche azione antitrombotica, antiaritmica e antiaterogena. La stabilizzazione delle membrane del tessuto cardiaco determinato dagli omega-3 conferisce un potenziale effetto antiaritmico mentre l'effetto della diminuzione dei trigliceridi è causato dalla riduzione e secrezione di VLDL da parte del fegato.

Sia l'AA che il DHA, a differenza dell'EPA, sono abbondanti nel cervello e nella retina. Gli acidi grassi LCP, come sottolineato, sono incorporati nelle strutture fosfolipidiche delle membrane cellulari dove svolgono oltre al generico effetto strutturale di minor o maggiore fluidità anche un'ampia gamma di funzioni di membrana. L'esempio più significativo è quello del DHA che è presente in elevata concentrazione (30-50%) nelle membrane dei segmenti esterni dei bastoncelli della retina dove regola le funzioni della rodopsina, il fotopigmento deputato alla visione anche in bassa luminosità. L'interazione tra DHA e la rodopsina determina l'iperpolarizzazione della membrana plasmatica e la generazione della risposta nervosa utile per la funzione visiva ottimale. Il DHA è presente anche a livello cerebrale negli aminofosfolipidi delle membrane cellulari dei neuroni, nelle membrane plasmatiche dei sinaptosomi e delle vescicole sinaptiche, dove svolge un ruolo preferenziale nella mediazione delle attività biochimiche che consentono la neurotrasmissione. Le cellule gliali provvedono alla sintesi di DHA che viene rilasciato nello spazio extra-cellulare e quindi accumulato nelle cellule neuronali. Qualsiasi processo che pregiudichi la capacità delle cellule gliali di sintetizzare il DHA può compromettere la struttura e la funzione delle cellule nervose. Un esempio è rappresentato da alcune gravi malattie genetiche contrassegnate dalla presenza di scarsi livelli plasmatici di DHA a causa della inefficacia della beta-

ossidazione che ne conclude la sintesi, quali la sindrome di Zellweger e l'adrenoleucodistrofia neonatale. Queste patologie sono caratterizzate da demielinizzazione cerebrale, atrofia surrenalica ed accumulo di acidi grassi nella sostanza bianca e nella corteccia surrenale. La loro evoluzione è una alterazione del SNC, la cecità e la morte precoce.

L'accumulo di DHA si verifica in massimo grado durante l'ultimo trimestre di vita intrauterina ed è quindi il prematuro ad essere più esposto alla carenza di questo componente nutrizionale. Tuttavia anche dopo la nascita si registra una notevole deposizione di DHA a livello delle strutture nervose, dai primi 2-3 mesi di vita fino a tutto il secondo anno. I livelli di DHA nel funicolo alla nascita sono stati correlati all'età gestazionale e al peso del neonato in caso di gravidanze pretermine. Quanto maggiore è la differenza tra LCP, in primo luogo DHA, tra circolo materno e sangue del funicolo, tanto maggiore è il peso del neonato a termine al momento del parto. Se da una parte i neonati a termine e pretermine sono potenzialmente in grado di convertire l'ALA e LA nei rispettivi LCP, come è stato dimostrato in studi condotti con isotopi stabili, dall'altra l'efficacia di queste sintesi endogene è molto bassa.

L'im maturità e l'incapacità del sistema enzimatico fetale preposto a questi meccanismi non consentono di soddisfare le elevate richieste neonatali di LCP fino a 16 settimane dopo la nascita. Per tali motivi sia il feto che il neonato nei primi mesi di vita extrauterina sono totalmente dipendenti dal trasferimento materno di DHA mediato prima dalla placenta e poi dall'allattamento al seno. Il DHA, che deriva dal metabolismo materno degli acidi grassi n-3 assunti dalla dieta, è indispensabile per la crescita fetale e si accumula nel cervello in via di sviluppo. Le stime attualmente disponibili attribuiscono al feto la capacità di incamerare 67 mg di DHA al giorno durante l'ultimo trimestre di gravidanza. Inoltre l'ALA è presente nel plasma materno in concentrazione doppia rispetto a quella contenuta nel cordone ombelicale, mentre la concentrazione di DHA è doppia nel neonato (3%) rispetto alla madre (1,5%): fenomeno della "Biomagnificazione".

Il latte materno contiene DHA preformato e si configura come l'alimento ideale per il lattante. Anche nella fase di allattamento il maggiore apporto di DHA alla madre si associa a tassi di DHA crescenti nel latte. L'assunzione di DHA attraverso la dieta permette ai neonati a termine allattati al seno di accumulare maggiori quantità di DHA nei lobi prefrontali (sede di aree di fondamentale importanza per la memoria e l'apprendimento) del SNC in confronto a soggetti allattati artificialmente.

Negli allattati artificialmente infine l'inserimento di DHA, di solito aggiunto nei più qualificati preparati di latte in polvere del commercio, ristabilisce i livelli circolanti di DHA a valori analoghi a quelli degli allattati al seno. Quindi, in assenza di un apporto esogeno, la sintesi endogena di DHA che si può avere solo dall'ALA, come già detto, è insufficiente per ottenere nei compartimenti corporei livelli di DHA simili a quelli riscontrati nei neonati allattati al seno.

Il nostro stato di DHA, a differenza di quello dell'AA, sembra essere più sensibile alle fluttuazioni dell'apporto dietetico. L'AA circolante e quello contenuto nel latte umano sono soggetti a basse variazioni interindividuali mentre queste variazioni sono molto alte per quanto riguarda l'EPA e il DHA. Vegetariani ed onnivori hanno piccole differenze per quanto riguarda l'AA mentre sono rimarchevoli nel DHA. Questi dati sono in linea con gli studi della supplementazione con AA e DHA che mostrano come il contenuto di AA nel tessuto adiposo, nei trigliceridi plasmatici, negli eritrociti, nelle piastrine e nel latte non è facilmente modificabile, mentre l'apporto supplementare di pesce o olio di pesce rapidamente incrementa l'EPA e il DHA in vari compartimenti tra cui il latte. In alcune cellule, come gli eritrociti l'AA, può essere facilmente rimpiazzato dai LCP n-3 mentre in quelle cellule dove l'AA ha importanti funzioni, come le piastrine, questa sostituzione è più difficile. A tale proposito va rilevato che le piastrine assomigliano di più, da un punto di vista funzionale, ai neuroni per cui, non potendo fare biopsie del parenchima nervoso, si prestano meglio, rispetto ai globuli rossi, per indagini sul metabolismo lipidico delle cellule del sistema nervoso.

Il surplus di DHA e AA ha una diversa distribuzione all'interno delle classi lipidiche. L'EPA e il DHA possono essere incorporati nei fosfolipidi e nei trigliceridi del tessuto adiposo ma molto meno che l'AA. L'immagazzinamento dell'AA nei fosfolipidi e nei trigliceridi protegge l'organismo da un rilascio non controllato di AA da parte delle fosfolipasi tanto che il

contenuto di AA libero nel plasma è solo marginalmente modificato dopo la supplementazione.

Lo stato del DHA è influenzato dall'apporto dietetico (tabella 2) in quanto l'organismo umano sintetizza poco il DHA. Ciò è dimostrato da studi che evidenziano:

- elevato contenuto nella circolazione fetale di LCP rispetto a quello materno (biomagnificazione) fattore che suggerisce come la natura abbia attribuito al trasporto transplacentare un ruolo maggiore e alla sintesi di DHA, da parte del feto, un ruolo marginale;
- scarsa conversione da ALA a DHA nei giovani maschi ma migliore nelle donne durante la gravidanza fattore che suggerisce come il sistema di sintesi del DHA aumenti nelle condizioni di elevata domanda di DHA;
- la relazione tra lo stato fetale e materno di LCP nonché la deplezione materna durante la gravidanza e l'allattamento fattore che suggerisce che la dieta materna deve contenere elevati contenuti di LCP;
- l'incapacità della supplementazione dietetica di ALA nell'aumentare lo stato del DHA nei vegetariani a dispetto del loro basso quantitativo di fondo;
- l'aumentato livello dell'EPA e dei prodotti di elongazione, 22: 5 (n-3), con livelli di DHA nei range, dopo la somministrazione di 12 g/die di etil-EPA per 16 mesi.

Se lo stato dell'AA nell'organismo è ben controllato, questo non avviene per il DHA ed anche la conversione da ALA a DHA procede con difficoltà. La difficoltà riguarda in particolare la conversione di 22:5 (n-3) a DHA (Figura 1). Per spiegare questa problematica è stato ipotizzato che l'elevato intake dietetico di LCP dei nostri antenati ha escluso il bisogno di conservare uno dei sofisticati meccanismi, geneticamente codificati, per la conversione enzimatica da ALA a DHA. In altre parole la dieta dei nostri antenati ricca di DHA sarebbe la causa dello scarso controllo del nostro stato di DHA.

### **DHA ed aspetti clinico-patologici**

L'interesse per il DHA è nato, come su riportato, dalle osservazioni epidemiologiche nella popolazione eschimese nella quale è stata rilevata una associazione negativa tra mortalità cardiovascolare e assunzione di alimenti ittici. Secondo una serie di studi il DHA potrebbe essere il principale effettore della associazione negativa osservata contribuendo ad abbassare i trigliceridi circolanti, a prevenire l'aterosclerosi, gli eventi trombotici e le aritmie cardiache.

Numerosi studi hanno mostrato che diete arricchite con omega-3 sono associate a riduzione della mortalità per malattie cardiovascolari, infarto miocardio e morte improvvisa. Inoltre studi randomizzati hanno evidenziato come la supplementazione per 1 anno con omega-3 in pazienti con storia recente di infarto miocardio, riduceva la morte cardiaca e un infarto miocardico non fatale del 48%. Uno studio italiano ha dimostrato che la supplementazione con olio di pesce riduce del 15% gli eventi cardiaci a 3,5 anni (GISSI). In base a questi dati l'Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ) (2004) raccomanda 1-2 g di supplementazione con omega-3 per la prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari (tabella 3).

Una review dell' Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ) (2003) ha dimostrato il potente effetto di riduzione dei livelli dei trigliceridi dell'olio di pesce. In pazienti con severa trigliceridemia, 3 g di olio di pesce hanno mostrato una riduzione del 45% dei trigliceridi rispetto ai controlli. Per tali motivi è raccomandato l'uso di 2-4 g di omega-3 in pazienti con moderata o persistente ipertrigliceridemia (tabella 3).

Da recenti studi è emerso inoltre che nei depressi il rapporto acidi grassi omega-6/omega-3 è squilibrato a favore degli omega-6, con particolare riferimento all'AA, tanto che il suo aumento nelle piastrine può essere considerato un indicatore elettivo di tale malattia. Quando, per cause ancora da determinare, si verifica una liberazione di AA dai fosfolipidi di membrana delle piastrine dei soggetti depressi si verifica una notevole produzione di trombociti che come è noto sono fortemente aggreganti e trombogeni. Tutto ciò potrebbe rappresentare il legame biochimico fra depressione e l'elevata frequenza di patologia cardiovascolare in tali pazienti e l'utilità della somministrazione di DHA volta a ridurre i livelli di AA.

Altri studi hanno dimostrato come la modificazione della composizione degli acidi grassi sia coinvolta nella fisiopatologia della depressione e del disordine bipolare. In particolare uno

sbilibrato tra omega-3 e omega-6 causa nel sangue periferico una sovrapproduzione di citochine proinfiammatorie. Gli omega-3 prolungherebbero le remissioni riducendo il rischio di ricadute in pazienti con depressione e disordine bipolare, mentre una riduzione delle HDL ed un aumento degli acidi grassi omega-6 con meccanismi che sembrano lentamente chiarirsi e che chiamano in causa l'AMP ciclico, il fattore neurotrofico cerebrale (BNF) ecc, sarebbero una caratteristica dei soggetti con patologia bipolare (Locke CA et al 2001 , Logan AC et al 2003, Sobczak S et al 2004).

In età pediatrica lo stimolo allo studio del DHA è legato al rilievo di una bassa incidenza di malattie infiammatorie nella popolazione a prevalente alimentazione ittica, agli alti livelli riscontrati nel latte materno e nel SNC e al basso livello in alcune patologie.

Gli LCP utilizzati in gravidanza hanno mostrato un promettente prolungamento della gestazione e la prevenzione del parto pretermine. Uno studio di Olsen SF et al (2000) ha rilevato che donne supplementate con olio di pesce hanno mostrato una significativa riduzione del tasso di parti pretermine, un incremento medio di 209 g del peso corporeo dei neonati ed un incremento della durata della gestazione di 8,5 giorni rispetto ad un gruppo di controllo. Il potenziale meccanismo d'azione sarebbe l'inibizione dell'AA e la conseguente riduzione della sintesi delle prostaglandine da parte dei LCP omega-3. Helland IB et al (2003) ha dimostrato che donne supplementate con olio di pesce dalla 18<sup>a</sup> settimana di gestazione sino a tre mesi dopo il parto hanno fruito di una gestazione più lunga (7,1 giorno) e i neonati di una migliore maturazione cerebrale ai tracciati EEGrafici eseguiti in seconda giornata di vita. Inoltre ha evidenziato punteggi più alti ai test di intelligenza a 4 anni. Per i benefici descritti la FDA raccomanda una supplementazione di omega-3 nelle donne sia in gravidanza che in allattamento (tabella 3).

Negli ultimi anni numerosi Paesi hanno introdotto latti arricchiti con AA e DHA. Il razionale per questo arricchimento è che gli LCP sono presenti in larghe quantità nel cervello e nella retina nonché nel latte materno. Inoltre si è osservato che i neonati allattati con latti arricchiti di LA e ALA, i precursori degli acidi grassi LCP, hanno bassi livelli di LCP nel plasma, nei globuli rossi e nei tessuti, in particolare per l'DHA, rispetto ai neonati allattati al seno.

Poiché il tessuto nervoso e la retina presentano elevate concentrazioni di LCP gli studi si sono rivolti sulla misurazione dell'acuità visiva e sulla valutazione dello sviluppo neurologico. Per quanto riguarda la funzione visiva dalle revisioni è emerso che l'acuità visiva è significativamente più elevata a due mesi, e presumibilmente a quattro mesi, nei nati a termine allattati al seno o con formula integrata rispetto a quelli allattati con formula non integrata. In base ad alcuni studi i prematuri allattati con formula arricchita con LCP presentano un migliore sviluppo visivo iniziale i cui effetti non sembrano però permanere oltre i quattro mesi. Hoffman DR (2003) ha invece dimostrato un miglioramento della funzione visiva a 12 mesi in neonati a termine alimentati con latte addizionato con LCP.

Circa lo sviluppo cognitivo/comportamentale due grossi studi non sono riusciti a dimostrare alcun beneficio cognitivo significativo nei neonati a termine allattati con formula arricchita con LCP. I prematuri alimentati con latte addizionato con LCP invece presentavano punteggi migliori a sei mesi al test di Fagan ma la differenza si annullava a nove mesi. Nei prematuri con peso alla nascita < 1.250 Kg si è evidenziato un Bayley mental development index (MDI) migliore nei soggetti alimentati con latte supplementato con DHA e AA.

Uno studio di Unay B et al (2004) ha dimostrato che neonati a termine allattati per 16 settimane con formule arricchite con DHA hanno mostrato una più rapida maturazione della corteccia uditiva rispetto ai neonati alimentati con una formula standard.

Forsyth JS et al (2003) ha evidenziato una diminuzione della pressione arteriosa (in particolare diastolica) all'età di 6 anni in neonati a termine alimentati con latti addizionati con LCP omega-3 e omega-6 durante i primi 4 mesi di vita.

Sebbene il latte umano continui ad essere superiore a qualsiasi formula, per i neonati, in particolare i prematuri, i latti di formula arricchiti con omega-3 possono essere considerati, quando viene a mancare il latte materno o quando questo tipo di allattamento è controindicato. Viene raccomandato che i grassi nel latte siano composti per lo 0,35% da DHA (tabella 3).

## **DHA e prospettive terapeutiche**

Il DHA è stato utilizzato in pediatria con risultati favorevoli in alcune patologie ereditarie del metabolismo lipidico, proteico e glucidico nonché, per la sua azione anti-infiammatoria e la proprietà di stabilizzatore di membrana, in alcune patologie infiammatorie (tabella 4).

In bambini con PKU, patologia del metabolismo proteico con blocco dell'idrossilazione della fenilalanina a tirosina, in età scolare ed in terapia dietetica (senza grassi associati alle proteine animali) la supplementazione con DHA ha fatto registrare un miglioramento delle prestazioni neurofunzionali visive dopo un anno di supplementazione.

Nella glicogenosi IA, malattia del metabolismo glucidico con accumulo di glicogeno intraepatico, il metabolismo viene modificato dalla dieta con glucidi a lento assorbimento per cui si assiste ad una secondaria iperlipidemia con innalzamento dei livelli circolanti di colesterolo e trigliceridi. La supplementazione con DHA ha determinato un abbassamento dell'iperlipidemia.

Nelle malattie dei perossisomi, patologia del metabolismo lipidico con accumulo di acidi grassi saturi a lunga catena nel SNC, la supplementazione con dosi elevate di DHA ha avuto effetti sia sulla sopravvivenza che sul quadro neurologico.

Nella artrite reumatoide la supplementazione con alte dosi di LCP omega-3 (2-6 g) ha determinato un modesto miglioramento clinico ma una significativa riduzione dell'uso dei farmaci anti-infiammatori non steroidei. Uno studio clinico ha evidenziato, inoltre, come la supplementazione con olio di pesce (30 mg/Kg) per 3 mesi ha determinato la riduzione del dosaggio dei farmaci anti-infiammatori non steroidei e dei corticosteroidi. L'effetto era significativo a 3 mesi ed il picco era a 6-8 mesi. Sulla scorta di tali studi è raccomandato l'uso di LCP omega-3 (dose iniziale 90 mg/Kg seguito da un mantenimento di 45 mg/Kg) per un minimo di 8-12 settimane (tabella 3).

In pazienti affetti da fibrosi cistica i livelli di AA sono aumentati mentre quelli del DHA sono ridotti. Uno studio di Freedman SD (2004) ha evidenziato come la supplementazione con alti dosi di DHA nel topo ha corretto le anomalie degli acidi grassi, ha annullato le modificazioni istologiche nel pancreas e nell'ileo ed ha diminuito il livello dei neutrofili nelle polmoniti indotte dal lipopolisaccaride dello *Pseudomonas*. Una review ha mostrato che la supplementazione con omega-3 può avere dei benefici nei pazienti con fibrosi cistica per l'azione antinfiammatoria. Sono comunque necessari altri studi per determinare se l'effetto terapeutico è significativo, nonché il dosaggio e la durata del trattamento.

Un gruppo di bambini asmatici supplementari con DHA ed EPA hanno mostrato un miglioramento della sintomatologia anche se non tutti gli studi sono concordi sui risultati. A livello sperimentale sono stati osservati risultati favorevoli anche in seguito alla somministrazione di DHA per via aerosolica.

Nelle malattie infiammatorie croniche la supplementazione ad alte dosi con olio di pesce ha dimostrato una riduzione della dose di steroide ed un miglioramento istologico nella rettocolite ulcerosa mentre nel Crohn si è assistito ad una riduzione del tasso di recidive.

Al pari di altre malattie infiammatorie anche quelle cutanee, dall'eczema atopico a patologie secondarie a fenomeni di fotosensibilizzazione, hanno risposto favorevolmente alla supplementazione prolungata con omega-3.

Va ribadito che non tutti gli studi clinici sono concordi nel registrare risposte positive. L'eterogeneità delle osservazioni lascia presupporre che, oltre alla gravità della malattia in sé, fattori genetici ed individuali, ancora non noti, concorrono a condizionare la risposta alla supplementazione e quindi ad inficiare la validità delle indagini statistiche.

Alcuni studi hanno evidenziato come gli LCP omega-3, in particolare l'EPA, possono aumentare il livello dell'LDL, il tempo di sanguinamento e peggiorare il profilo glicemico nei diabetici. Il livello dell'LDL aumenta però al massimo di 10 mg/dl e non ha effetti apprezzabili (Oh R, 2005). L'uso di alte dosi di LCP omega-3 può sì causare sanguinamento, ma dosaggi fino a 16 g di olio di pesce sono clinicamente insignificanti. Infine alcune review non hanno notato differenze significative nei livelli di glucosio in pazienti diabetici che ricevevano supplementazione con olio di pesce. Quindi gli LCP omega-3 sono notevolmente sicuri anche se alcuni clinici consigliano un monitoraggio clinico per i sanguinamenti e per la risposta del LDL e glicemica in quei pazienti che utilizzano dosi superiori a 3 g/die (Oh R, 2005).

In conclusione il DHA ha ricevuto maggiore attenzione dal momento, come abbiamo visto, che sembra necessario per il normale sviluppo del cervello e del sistema visivo del bambino. Per i prematuri prevale attualmente l'opinione che gli LCP abbiano effetti positivi sullo

sviluppo neurologico. Per i neonati a termine i risultati sembrerebbero meno indicativi. Vi è un crescente interesse sugli effetti della supplementazione con DHA delle donne in gravidanza e durante l'allattamento. Infine gli LCP possono agire come molecole coadiuvanti in particolari situazioni di compromissione funzionale e/o organica del SNC così come in alcune patologie infiammatorie croniche.

L'utilizzo del DHA richiede pertanto ulteriori ed approfonditi studi randomizzati ed in doppio cieco che, con l'utilizzo dell'intelligenza artificiale ed in particolare delle reti neurali artificiali, valutino anche l'interferenza, sui risultati ottenuti, di aspetti genetici specifici.

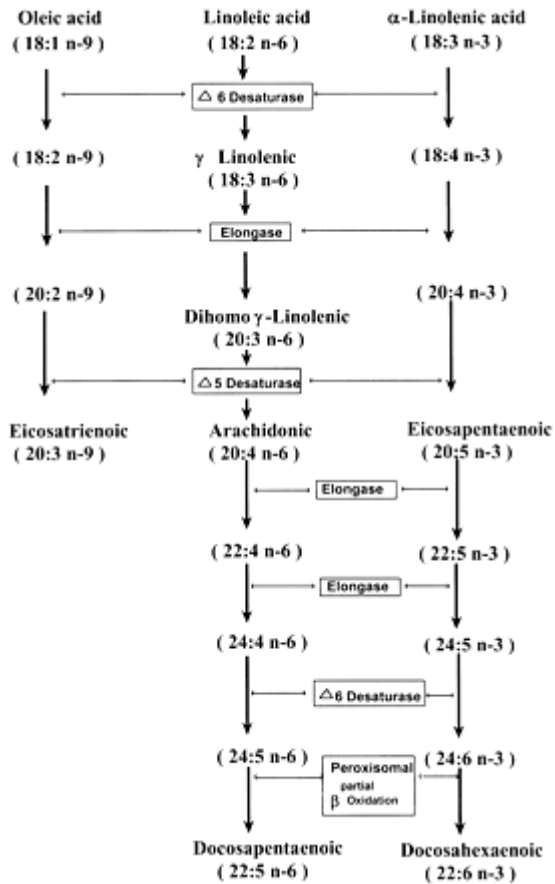


Figura 1. Trasformazione metabolica degli acidi grassi essenziali a LCP

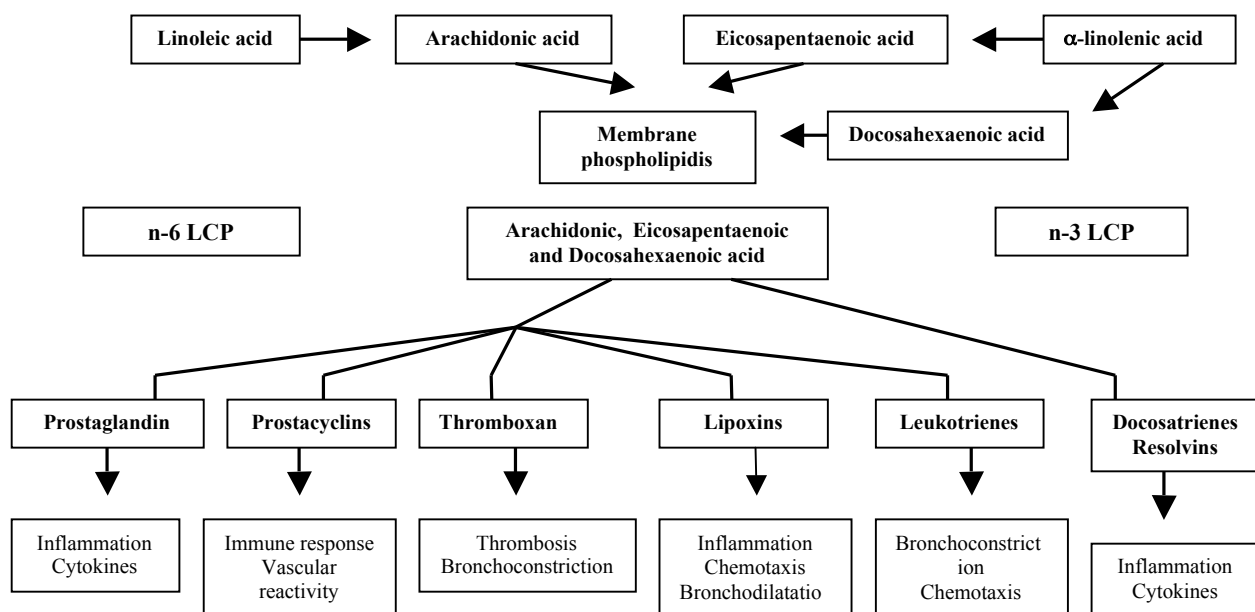


Figura 2. Rappresentazione schematica del ruolo dei (n-6/n-3) LCP nella determinazione della composizione delle membrane e nella produzione di eicosanoidi.

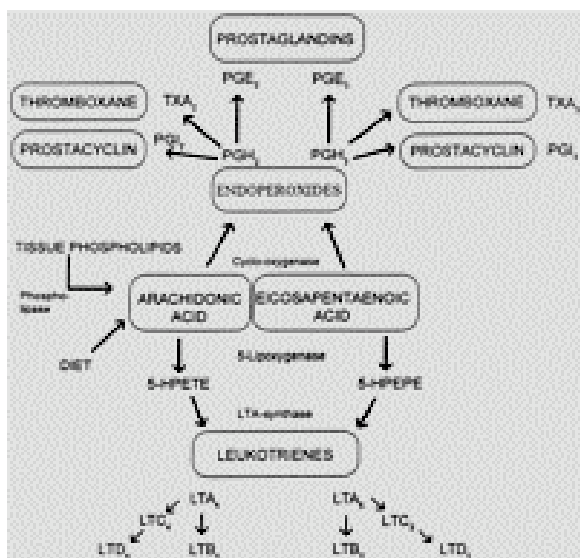


Figura 3. Metabolismo ossidativo dell'AA e dell'EPA attraverso la via della ciclossigenasi e 5-lipossigenasi



Factor	Function	Effect of omega-3 fatty acid
Arachidonic acid	Eicosanoid precursor, aggregates platelets, stimulates white blood cells	↓
Thromboxane	Platelet aggregation, vasoconstriction, increase of intracellular Ca <sup>++</sup>	↓
Prostacyclin (PG <sub>2/3</sub> )	Prevent platelet aggregation, vasodilatation, increase cAMP	–
Leukotriene (LTB <sub>4</sub> )	Neutrophil chemoattractant, increase of intracellular Ca <sup>++</sup>	↓
Fibrinogen	A member of the acute phase response and a blood clotting factor	↓
Tissue plasminogen activator	Increase endogenous fibrinolysis	–
Platelet activating factor (PAF)	Activates platelets and white blood cells	↓
Platelet-derived growth factor (PDGF)	Chemoattractant and mitogen for smooth muscles and macrophages	↓
Oxygen free radicals	Cellular damage, enhance LDL uptake via scavenger pathway, stimulate ARA metabolism	↓
Lipid hydroperoxides	Stimulate eicosanoid formation	↓
Interleukin 1 and tumor necrosis factor	Stimulate neutrophil O <sub>2</sub> free radical formation, stimulate lymphocyte proliferation, stimulate PAF, express intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells, inhibit plasminogen activator, thus, procoagulants	↓
Interleukin-6	Stimulates the synthesis of all acute phase proteins involved in the inflammatory response: C-reactive protein, serum amyloid A, fibrinogen, α <sub>1</sub> -chymotrypsin and haptoglobin	↓

**Da:** Simopoulos AP, 2002.

Tabella 1. Effetti degli LCP omega-3 sui fattori coinvolti nella fisiopatogenesi dell'infiammazione

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Feto:</b> passaggio preferenziale verso il feto durante il terzo trimestre (da pool materno di acidi grassi dalla dieta prima e durante la gravidanza)</li> <li>• <b>Lattante:</b> latte materno</li> <li>• <b>Bambino:</b> pesce, oli di pesce, oli da microalghe, olio d'oliva</li> </ul>
---

Tabella 2. Fonti di DHA esogeno

Uso clinico	Dosaggio	Commenti	Forza della raccomandazione
Prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari	1-2 g/die	Come apporto dietetico o supplementazione	A (Wang C et al, 2004)
Ipertrigliceridemia	2-4 g (fino a 12 g)	Per dosi > 3 g monitorare per effetti avversi	A (Balk E et al, 2004)
Artrite reumatoide	90 mg/Kg;	Per 8-12 settimane	A

	mantenimento 45 mg/Kg	Per dosi > 3 g monitorare per effetti avversi	(MacLean Che t al, 2004)
Neonati (non allattati al seno)	DHA 0,35% dei grassi	Arricchire formule con omega-3 e omega-6	B (Unay R et al, 2003)
Donne in gravidanza e in allattamento	Almeno 100 mg/die	Anche come apporto dietetico	C (Crawford LM, 2004)

Tabella 3. Uso clinico e raccomandazioni dei LCP omega-3 (Da: Oh R. 2005, modificata)

<b>In gravidanza:</b>	Ridurre rischio di prematurità Migliore maturazione chimica di strutture nervose e stato immunitario
<b>1° Infanzia :</b>	Lattante (in seguito a supplementazione materna)
<b>(Età Nipiologia)</b>	Formule per pretermine Formule per neonati a termine
<b>Pediatria:</b>	Iperfenilalaninemia Glicogenosi IA Malattie perossisomiali Fibrosi cistica Artrite reumatoide Asma Malattie infiammatorie intestinali Dermatite atopica Sindrome da iperattività con disturbi attentivi

Tabella 4. Indicazioni alla supplementazione di DHA in età pediatrica

### Bibliografia Essenziale

- Agostoni C, Giovannini M. L'acido grasso polinsaturo docosaesaenoico nella dieta. Doctor Pediatria 2001; 2: 22-32.
- Balk E, Chung M, Lichtenstein A et al. Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk and intermediate markers of cardiovascular disease. AHQR 2004.
- Beckles-Willson NNR, Elliot T, Everard MML. Omega-3 fatty acids (from fish oils) for cystic fibrosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005.
- Celik G. Lipoxins in asthma. J Allergy Clin Immunol 2004; 10; 992.
- Chandran L. Gli acidi grassi polinsaturi a lunga catena in nipiologia. Doctor Pediatria 2004; 1: 38-45.
- Cocchi M, Castrogiovanni P, Passi S. Brain and Nutrition. International Seminar of Medicine, Biology and Nutrition Cotignola 7 Marzo 2005.
- Crawford LM. Fish is an important part of a balanced diet. Rockville: Food and Drugs Administration; 2004.
- Forsyth JS, Willatts P, Agostoni C et al. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later children: follow-up of a randomised controlled trial. BMJ 2003; 326: 953.

- Freedman SD, Blanco PG, Zaman MM et al. Association of cystic fibrosis with abnormality in fatty acid metabolism. *N Eng J Med* 2004; 350; 560-9.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. 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.
- Helland IB, Smith L, Saarem K et al. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augment children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003; 111: 39-44.
- Hoffman DR, Birch EE, Castaneda YS et al. Visual function in breast-fed term infants weaned to formula with or without long-chain polyunsaturates at 4 to 6 months: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 2003; 142: 669-77.
- Karp CL, Flick LM, Park KW et al. Defective lipoxin-mediated anti-inflammatory activity in the cystic fibrosis airway. *Nature Immunology* 2004; 4; 388-92.
- Koo WWK. Efficacy and safety of docosahexaenoic acid and arachidonic acid addition to infant formulas: can one better vision and intelligence? *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 101-107.
- Locke CA, Stoll AL. Omega-3 fatty acids in major depression. *World Rev Nutr Diet* 2001; 89: 173-85.
- Logan AC. Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. *Altern Med Rev.* 2003;8:410-25.
- MacLean CH, Mojica WA, Morton SC et al. Effects of omega-3 fatty acids on lipids and glycemic control in type ii diabetes and metabolic syndrome and on inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, renal disease, systemic lupus erythematosus and osteoporosis. *AHRQ* 2004.
- McMahon B, Godson C. Lipoxins: endogenous regulators of inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: 189-201.
- Muskiet FJA, Fokkema R, Schaafsma A et al. Is docosahexaenoic acid (DHA) essential? Lessons from DHA status regulation, our ancient diet, epidemiology and randomized controlled trials. *J Nutr* 2004; 134: 183-6.
- Oh R. Practical application of fish oil (omega-3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Fam Practice* 2005; 18: 28-36.
- Olsen SF, Secher NJ, Tabor A et al. Randomised clinical trials of docosahexaenoic acid supplementation in high risk pregnancy. Fish oil trials in pregnancy team. *BJOG* 2000; 107: 382-95.
- Serhan CN. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docotrienes and neuroprotectins. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 115-21.
- Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune disease. *J Am Coll Nutr* 2002; 6: 495-505.
- Sobczak S, Honig A, Christophe A, Maes M, et al. Lower high-density lipoprotein cholesterol and increased omega-6 polyunsaturated fatty acids in first-degree relatives of bipolar patients. *Psychol Med.* 2004;34:103-12.
- Unay B, Sarici SU, Ulas UH et al. Nutritional effects on auditory brainstem maturation in healthy term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatol* 2004; 89: 177-9.
- Unay R, Hoffman DR, Mena P et al. Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment: results of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2003; 143: 17-25.
- Wang C, Chung M, Lichtenstein A et al. Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease. *AHRQ* 2004.