



Edit-Symposia[®]

Salute e Natura

Anno V - Numero 1 - 2007



Medicina Naturale Integrata

FIOMG

AOGOI
I libri dell'A.O.G.O.I.

S.I.Di.P.



EDITEAM S.R.L.
GRUPPO EDITORIALE

Società Italiana di Pediatria
e Pediatria
SIPPS



Copyright © 2007

ISBN 88 - 6135 - 025 - 9

978 - 88 - 6135 - 025 - 0



EDITEAM sas

GRUPPO EDITORIALE

Via Gennari, 81

44042 Cento (FE)

Tel. 051.904181/903368

Fax. 051.903368

<http://www.editeam.it>

e-mail: staff@editeam.it

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo senza il permesso scritto dell'Editore.

L'Editore declina, dopo attenta e ripetuta correzione delle bozze, ogni responsabilità derivante da eventuali errori di stampa, peraltro sempre possibili.

Finito di stampare nel mese di Maggio 2007.





Edit-Symposia[®]
Salute e Natura

Editor in Chief
Maurizio Sberna, Vittorio Unfer

Executive Editor
Franca Golisano


Scientific Board
M. Anceschi, G.R. Burgio, F. Capasso, R. Caudarella, V. Console, G. Faldella,
G. Gasbarrini, V. Giambanco, P.L. Giorgi, C.M. Giovanardi,
R. Pajalich, M. Palumbo, E. Papaleo, C. Sbiroli, U. Senin, E. Smeraldi

Referee
S. Bertelloni (Adolescentologia), A. Bosetti (Dietologia clinica),
F. Caporali (Ecologia Agraria), G. Caramia (Pediatria),
R. Ceccarelli (Medicina Generale), L. Del Pup (Ginecologia),
G. Di Mauro (Pediatria Preventiva e Sociale),
F. Facchinetti (Endocrinologia Ginecologica), V. Fanos (Nefrologia Pediatrica),
M. Gambacciani (Ginecologia), A.D. Genazzani (Ginecologia),
L. Giambanco (Ginecologia), A. Giustardi (Neonatologia),
W. Marrocco (Medicina Generale), M.F. Mastrandrea (Otorinolaringoiatria),
P. Pellegrini (Reumatologia), B.A. Perrone (Medicina Generale),
F. Pregliasco (Virologia), A. Rossi (Medicina dello Sport - Pneumologia),
M.D. Rossi (Psichiatria-Sessuologia), P. Scalera (Medicina Generale),
G. Tassinari (Medicina Generale)



EDITEAM s.a.s.
GRUPPO EDITORIALE





Attualità sugli acidi grassi essenziali Omega-3 ed Omega-6: aspetti preventivi e terapeutici

Giuseppe Caramia*, Maurizio Sberna**

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

** Responsabile dell'Ambulatorio di Fitoterapia Pediatrica ASL 3 Viterbo, Responsabile del Gruppo di Lavoro di Fitoterapia in Pediatria della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale



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 (ALA), 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 acidi grassi essenziali, indicati come polinsaturi o PUFA derivano gli acidi grassi essenziali polinsaturi i più importanti dei quali sono: dall'AL, l'acido gammalinolenico (GLA), acido diomogammalinolenico (DGLA) ed acido arachidonico (AA) e, dall'ALA l'acido eicosapentaenoico (EPA) ed acido docosaesaenoico (DHA).

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 poi denominati leucotrieni in quanto prodotti dai leucociti.

Nel 1982 S.K. Bergström, B.I. Samuelsson e J.R. Vane vinsero il premio Nobel per “le scoperte sulla biochimica e fisiologia delle prostaglandine, e su altre molecole analoghe biologicamente attive” (2). Successivamente furono scoperte le endoperossidasi, il trombossano A₂, fu chiarita la biosintesi e la struttura dei leucotrieni e, più recentemente, sono state scoperte le lipossine, le resolvine, le protectine e le neuroprotectine (3, 4).

Evoluzione delle conoscenze

Mentre evolvevano queste conoscenze, numerose indagini hanno evidenziato che gli ACE svolgono due importanti funzioni fra loro strettamente collegate ed influenzate dall'apporto qualitativo e quantitativo dei lipidi alimentari (4-9):

- Funzione strutturale
- Funzione di trasporto e metabolica

Funzione strutturale

Gli acidi grassi essenziali e i loro derivati sono importanti componenti dei lipidi strutturali, 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. Da molti studi è emerso che l'AA è un componente essenziale di tutte le membrane cellulari: è deputato alla crescita del feto e i tessuti nervosi sono particolarmente ricchi di LCPUFA. Per quanto riguarda il cervello, oltre il 60% del suo peso, è costituito da acidi grassi e la maggior parte degli acidi grassi Omega-3, che è associato ad un ottimale sviluppo cerebrale nella vita fetale e nelle varie fasi dell'infanzia, e concentrazioni molto elevate di tale LCPUFA si trovano nella retina, dove è indispensabile per ricevere gli stimoli visivi. E' tenacemente conservato nelle sinapsi, dove svolge un ruolo centrale per il loro funzionamento e la trasmissione dell'impulso nervoso (11, 14-19). 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.

L'integrità e la funzionalità dei neuroni, durante tutta la vita, dipende quindi dall'apporto alimentare degli acidi grassi essenziali dai quali, attraverso conversioni metaboliche, si generano i LCPUFA n-6 e n-3.

L'importanza dei LCPUFA è documentata anche dal fenomeno della biomagnificazione dell'A.A. e del DHA dalla madre al feto per cui il livello materno degli AGE (AL ed ALA) rappresenta un punto iniziale cruciale delle correlazioni lipidiche materno-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 (5, 6).

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. 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 (7-9).

A conferma di ciò, il rischio di danni per il sistema nervoso centrale, per l'occhio e per l'orecchio aumenta dal 2 per 1000 nati vivi nel neonato a termine ad oltre il 200 per 1000 nei pretermine di peso inferiore a 1500 g. 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.

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 e il ripetersi delle gravidanze per cui si possono presentare più facilmente delle situazioni di una vera carenza con ripercussioni gravi nel prodotto del concepimento ed anche nella madre (crisi depressive) (10, 11).

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, malattie infiammatorie croniche ed autoimmuni, diabete, sclerosi multipla ecc.

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.

E' inoltre emerso che i 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 (12, 13).

I PUFA e i LCPUFA incorporati nelle membrane cellulari, regolano le connessioni nelle cellule e fra cellule lontane, ed interferiscono sui meccanismi di regolazione del sistema immunitario ed infiammatorio, di tutte le cellule dell'organismo, comprese quelle del sistema nervoso.

I prodotti di derivazione ciclossigenasica e lipossigenasica quali trombossani, leucotrieni, prostaglandine, lipossine, resolvine, protectine e quindi di citochine pro ed antinfiammatorie, intervengono sul sistema immunitario e flogistico e, a cascata, sulla funzione cardiovascolare, bronchiale, del sistema nervoso, delle mucose, della cute ecc. con possibili danni non solo alle cellule sede del processo infiammatorio ma anche ai lipidi ematici (14-16).

Per azione degli enzimi cicloossigenasi (COX) e lipoossigenasi (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.

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 β , IL-6, interferon gamma (IFNgamma), TNFalfa (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. e, per azione della 5-lipoxygenase (5-LO) si forma da un lato il 5-HPETE (acido 5S-idrossi perossieicosatetraenoico), leucotriene instabile 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-antinfiammatoria 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 antinfiammatoria 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 (3, 15).

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-alfa e di interferon gamma e promuovono l'apoptosi. L'idea che i LCPUFA omega-6 svolgano solo un'attività proinfiammatoria deve essere pertanto rivista.

I PUFA omega-3, ed in particolare l'EPA, sono invece, fra gli acidi grassi, i più potenti immunomodulatori e sopprimono la risposta immune cellulare 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.

I PUFA n-3 si associano anche ad un livello più elevato di citochine anti infiammatorie l'IL-6r, IL-10 e il TGFbeta e ad un più basso livello di citochine proinfiammatorie, IL-6, IL-1ra, e TNFalpha, sopprimono la capacità dei monociti di sintetizzare marker proinfiammatori IL-1, IL-1 mRNA, IL-1 β , IL-6, interferon gamma (IFNgamma), TNFalfa 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 che favoriscono la produzione di citochine antinfiammatorie, IL-10 e TGFbeta1 (TGF- β 1), riducono l'afflusso di neutrofili, la produzione di citochine proinfiammatorie e la permeabilità vascolare, favoriscono l'infiltrazione di monociti e macrofagi che eliminano i neutrofili apoptotici ripulendo la sede dell'infiammazione.

Un discorso a parte merita invece il DHA che non dà luogo a prostaglandine e leucotrieni ma alle Resolvine D, con azione antinfiammatoria simile alle Resolvine E, e alle Protectine (PD) e Neuroprotectine (NPD), tutte con azione antinfiammatoria. Le PD e le NPD prodotte nella fase risolutiva dell'infiammazione acuta, hanno un'azione immunoregolatoria e protettiva nei vari parenchimi ed in particolare sulla retina e sul sistema nervoso (3, 15).

Tutto questo porta alla conclusione che gli acidi grassi omega-3 sono coinvolti in tutti i processi infiammatori e per il loro potere antinfiammatorio potrebbero essere utili nelle patologie caratterizzate da aumento della citochina proinfiammatoria, IL-1, quali le malattie cardiovascolari, la depressione maggiore, le neoplasie, l'invecchiamento e nelle malattie autoimmuni, quali il morbo di Crohn, la colite ulcerosa, l'artrite reumatoide, l'asma, il lupus eritematoso, la psoriasi, la sclerosi multipla ecc.

Supplementazione e prospettive terapeutiche

Il ruolo dei PUFA e dei LCPUFA in età fetale, per la strutturazione del cervello e di tutti i parenchimi sensibili, non richiede ulteriori confer-

me per cui deve essere tenuto sotto controllo il loro apporto dietetico o l'eventuale loro supplementazione nella madre, che potremmo definire di tipo "funzionale", per impedire che, in caso di nascita pretermine o di una loro carenza anche pre-gravidica, venga compromessa la composizione delle strutture nervose e quindi la funzione cerebrale e visiva del nuovo nato (5, 6, 9).

Una recente revisione della letteratura suggerisce nei prematuri una supplementazione di AA e DHA che dovrebbe essere simile a quello fornito dal latte materno in un rapporto pari a 5-6 a 1 e in una quantità per l'AA lievemente superiore allo 0.3% e per il DHA allo 0.2%. Nei pretermine di età gestazionale inferiore a 33 settimane, i lattini arricchiti con AA e DHA favorirebbero anche una normale crescita e mineralizzazione ossea (17).

Oltre agli aspetti strutturali, il ruolo degli AGE e dei loro derivati nei processi infiammatori cronici ed immunitari, ha spinto numerosi ricercatori ad intraprendere dei tentativi terapeutici.

Così, nel 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. 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. Questo non solo per l'azione sinergica antinfiammatoria dei due composti nell'inibire alcuni punti chiave della cascata infiammatoria, come rilevato dagli Autori, ma anche, a nostro modesto avviso, per l'importante azione delle Resolvine E e degli epimeri delle Resolvine E attivate dalla 5-ASA (18).

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.

In soggetti fibrosi cistici la somministrazione di acidi grassi omega-3 PUFA, incorporandosi nelle membrane dei neutrofili, determinano un effetto antinfiammatorio riducendo la produzione di LTB4 da parte dell'AA dei neutrofili e molto verosimilmente attraverso altri meccanismi non del tutto noti (19).

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 miglio-

mento della sintomatologia clinica (dolore, rigidità mattutina, stanchezza ecc.).

Un importante studio italiano, il GISSI, ha evidenziato che somministrando 1 g/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 (12). Inoltre in caso di bassi livelli dietetici di EPA+DHA vi è il rischio di arresto cardiaco ma l'apporto di ALA 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 7 g/die. Per tale motivo, a scopo preventivo, l'American Heart Association raccomanda consumi di pesce che sono in rapporto al tipo di patologia, mentre 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) (13). Una evidente correlazione è stata rilevata anche tra il consumo di pesce e depressione maggiore, patologia 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 malattia. Inoltre nei soggetti con depressione maggiore vi è una aumentata produzione di prostaglandine e citochine, proinfiammatorie IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN γ e in corso di stress vengono prodotte citochine infiammatorie IL-6, TNF α e IFN γ . Sarebbe pertanto che in caso di livelli degli acidi grassi omega-3 troppo bassi, le vie chimiche essenziali verrebbero saturate dagli omega-6 ed alterate, concorrendo all'insorgere dei disturbi neuropsichiatrici (11, 20).

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, poiché gli omega-6 sono più rappresentati nei vari alimenti, 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, il progressivo e notevolmente ridotto apporto con la dieta di acidi grassi omega-3 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 eccessiva produzione di prostaglandine e citochine proinfiammatorie. Dato che queste e l'infiammazione, unitamente a fattori genetici, sono alla base di molte patologie, si deve ritenere che l'elevato rapporto omega-6/omega-3 favorisca, a lungo andare, la patogenesi di malattie cronico-degenerative, cardiovascolari, autoimmuni, osteoporosi, tumori ecc. (11-13,17-21)

L'importanza degli Omega-3 nella dieta, è pertanto oggi evidente a partire dalla donna in gravidanza e nella prima infanzia per la funzione "strutturale", come è evidente la necessità di ritornare ad un più fisiologico rapporto omega-6/omega-3 della dieta per quella che viene indicata come funzione "nutraceutica" degli alimenti.

Per tale motivo viene oggi consigliato un adeguato apporto con la dieta, 2-3 volte alla settimana, o 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 patologiche.

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. Samuelsson B. From studies of biochemical mechanism to novel biological mediators: prostaglandin endoperoxides, thromboxanes, and leukotrienes. *Nobel Lecture. Biosci Rep.* 1983; 3: 791-813.
3. 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.
4. Caramia G, Nobilini A. Il ruolo degli acidi grassi essenziali in età pediatrica. *Fano Pediatrica* 1990; 49-55.
5. Warthon B. Food for the brain. *Atti VIII Congresso Internazionale Bambino Progetto Salute. Ancona-Portonovo* 1991; 44-51.
6. Cocchi M. Cervello, retina e fertilità. *Il Segnale Editore* 1998.
7. Caramia G, Cocchi M, Frega N. Recenti progressi in nutrizione. *Progress In Nutrition* 2000; 2: 25-40.
8. Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition-implication for the pre-term infant. *J Perinatol.* 2005; 25 Suppl: 2-6.
9. 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.
10. Innis SM. Polyunsaturated fatty acids in human milk: an essential role in infant development. *Adv Exp Med Biol.* 2004; 554: 27-43.

11. Cocchi M, Tonello L. Considerazioni Biologiche, Biochimiche e Matematiche sull'applicazione di una Rete Neurale Artificiale nello studio del rapporto fra Acidi Grassi delle Piastri e Depressione Maggiore. *J. of Biol. Res.* In stampa.
12. 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.
13. Albert CM. Fish oil: an appetising alternative to anti-arrhythmic drugs? *Lancet* 2004; 363: 1412-3.
14. 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. Ancona. 2001; pp. 278-97.
15. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat. Immunol.* 2005; 12: 1191-97.
16. 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.
17. Fleith M, Clandinin MT. Dietary PUFA for preterm and term infants: review of clinical studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2005; 45: 205-29.
18. Romano C, Cucchiara S, Barabino A, Annese V et al. Usefulness of ω -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.
19. 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; 15: 63.
20. Puri BK. Attention-deficit hyperactivity disorder: a natural way to treat ADHD. Hammersmith Press London UK. 2005.
21. 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.