

## **1. Introduzione**

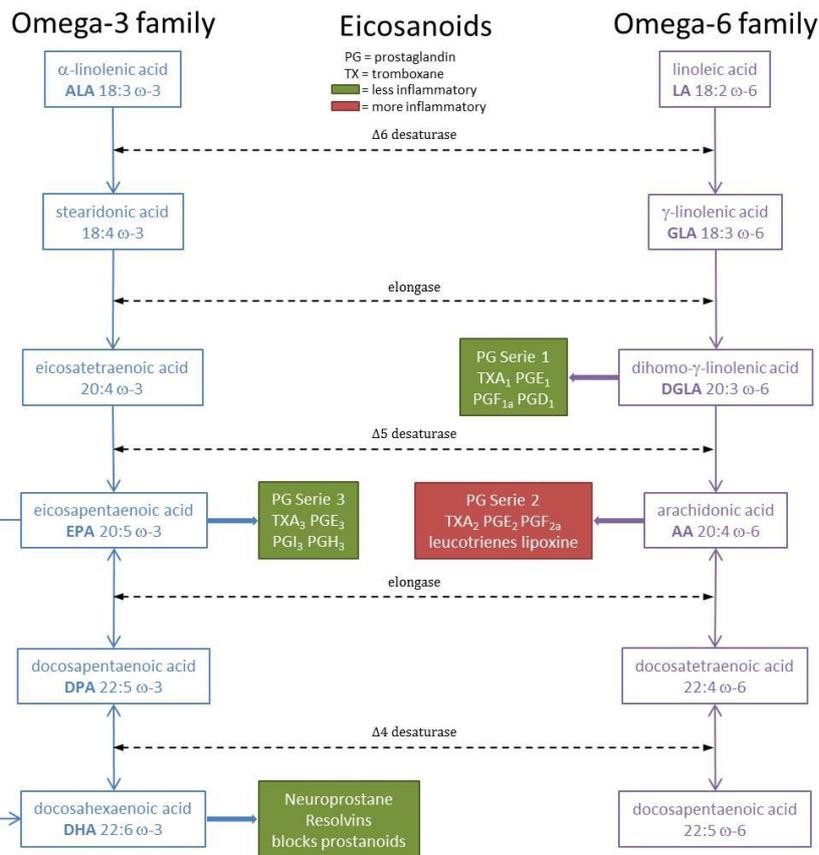
La consapevolezza che uno stile di vita corretto abbia un grande impatto sullo stato di salute dell'uomo ha subito un incremento enorme negli ultimi anni, grazie all'aumento degli studi sul metabolismo umano in diversi stati di salute sia fisiologici che patologici e di conseguenza all'aumento delle informazioni disponibili circa questo argomento. Difatti i mass media stessi ci trasmettono quotidianamente informazioni sull'importanza di adottare delle abitudini di vita sane e corrette, in particolar modo dal punto di vista delle scelte alimentari e dell'associazione di queste con un'adeguata attività fisica. L'alimentazione ha da sempre avuto una valenza culturale, etica, sociale e psichica.

### **1.1. Membrana cellulare ed acidi grassi**

Un punto di osservazione molto importante è la **MEMBRANA CELLULARE**, che è un compartimento cellulare con numerosi compiti strutturali e funzionali ben conosciuti, ma venuta ancor più alla ribalta per il suo ruolo di pacemaker metabolico.<sup>1</sup> Ovvero, l'assetto della membrana cellulare e degli acidi grassi in essa presenti definisce in modo molto preciso la regolazione dell'attività di tutta la cellula, i segnali che vengono recepiti per l'avvio di vie metaboliche e sintesi proteiche, fino all'influenza sull'informazione genetica delle predisposizioni familiari. E' proprio in anni recenti che è stato chiarito come le predisposizioni contenute nel codice genetico possano essere influenzate in modo decisivo dall'ambiente e dallo stile di vita dell'individuo, e la membrana ricopre proprio il ruolo centrale di raccolta ed invio delle informazioni di regolazione.

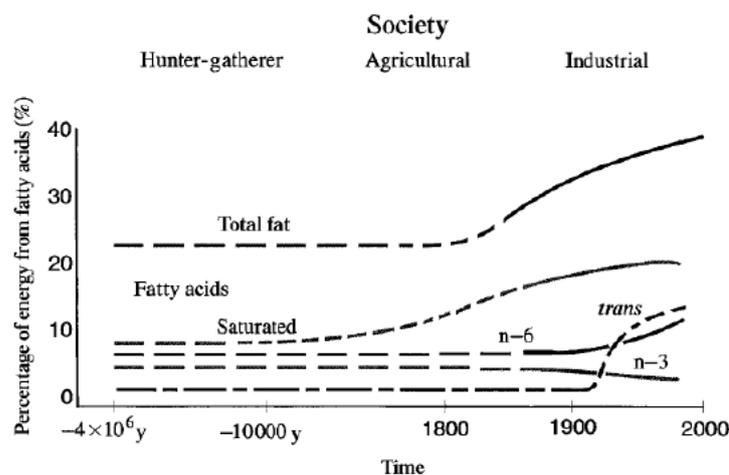
La membrana è composta essenzialmente da lipidi e proteine e l'organizzazione della membrana è tenuta dai fosfolipidi, nella cui struttura gli **ACIDI GRASSI** provenienti sia dalla biosintesi che dall'alimentazione ricoprono il ruolo di elementi principali per le proprietà ed il funzionamento. Ecco perché tutto ciò che l'individuo fa per consentire alla membrana di avere il giusto apporto di acidi grassi può risultare nel funzionamento ottimale a livello metabolico e cellulare.

Gli acidi grassi possono essere classificati in 2 categorie principali, in base alla presenza o meno di doppi legami: saturi (**SFA**) e insaturi. Tra gli insaturi si possono distinguere altre 2 categorie di molecole lipidiche: i monoinsaturi (**MUFA**), ovvero acidi grassi con un solo doppio legame, e i polinsaturi (**PUFA**), caratterizzati dalla presenza di 2 o più doppi legami. La presenza di doppi legami influenza le proprietà strutturali delle membrane cellulari in termini di fluidità e di permeabilità. Il doppio legame è anche la sede della reattività della molecola: infatti, in natura la conformazione del doppio legame viene definita CIS in quanto i sostituenti al doppio legame si dirigono entrambi dalla stessa parte del piano, con una caratteristica struttura ripiegata che influenza l'aggregazione lipidica nella membrana cellulare. In certe condizioni, per esempio di stress radicalico, può avvenire il cambiamento della struttura lipidica con la formazione dell'isomero TRANS, con i sostituenti al doppio legame che si trovano da parti opposte, che avrà un effetto profondamente diverso sull'organizzazione della membrana e sulle attività biologiche.<sup>2</sup> I PUFA si distinguono a loro volta in: **OMEGA-3 ( $\omega$ -3)**, di cui il capostipite è l'acido  $\alpha$ -linolenico (ALA), ed **OMEGA-6 ( $\omega$ -6)**, con l'acido linoleico (LA) come capostipite. Questi acidi grassi sono definiti essenziali (**EFA**) in quanto possono essere assunti solo attraverso l'alimentazione, ovvero l'uomo non possiede gli enzimi richiesti per la loro sintesi *ex-novo*, come avviene invece per i saturi. Grazie a specifici enzimi presenti nei mammiferi, dai capostipiti verranno sintetizzati gli acidi grassi a lunga catena (**LC-PUFA**) che caratterizzano l'una o l'altra pista di PUFA, come l'acido arachidonico (20:4, AA) come prodotto finale della pista omega-6, e l'acido docosaesaenoico (22:6, DHA) come prodotto finale di quella omega-3. In generale, la pista omega-6 è definita **INFIAMMATORIA** perché da essa si forma AA, dal quale si liberano numerosi mediatori dell'infiammazione. La pista omega-3 è invece definita **ANTIINFIAMMATORIA** poiché si ha la produzione di molecole ad attività anti-infiammatoria. In realtà, è più corretto affermare che all'interno della stessa pista omega-6 è presente l'attività sia infiammatoria che quella anti-infiammatoria in quanto dall'acido diomo- $\gamma$ -linolenico (20:3, DGLA), precursore di AA, si ha la liberazione di prostaglandine ad attività anti-infiammatoria, oltre che l'inibizione dell'attività della fosfolipasi A2; quest'ultima determina infatti la liberazione di AA dalle membrane cellulari (vedi Figura 1), incrementando ulteriormente un eventuale processo infiammatorio in corso.<sup>3</sup>



**Figura 1.** Le piste di PUFA omega-6 (destra) e omega-3 (sinistra).

Nelle società industrializzate l'uomo vive in un ambiente ricco dal punto di vista nutrizionale ed in seguito all'occidentalizzazione delle proprie abitudini ha adottato uno stile di vita fortemente sedentario e molto lontano da quello per cui il nostro assetto genetico è stato selezionato. L'attuale dieta ha difatti determinato un cambiamento radicale sul consumo degli acidi grassi, con un incremento dell'apporto di PUFA della serie omega-6, a discapito della componente PUFA omega-3 (vedi Figura 2). Di conseguenza, l'attuale rapporto  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 si è innalzato fino a 20 volte; dai dati presenti in letteratura è stato stabilito che il rapporto  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 ideale dovrebbe essere pari a **4-5**, mentre nella dieta dei nostri antenati tale rapporto era pari a 1 circa.<sup>4</sup>



**Figura 2.** Variazione temporale del contenuto lipidico alimentare. In particolare si osservi l'aumentato apporto di PUFA omega-6 a discapito dei PUFA omega-3.<sup>5</sup>

Entrambe le categorie di acidi grassi poliinsaturi giocano un ruolo essenziale per assicurare un corretto sviluppo di tutte le funzioni dell'organismo, difatti un loro squilibrio si traduce in svariate condizioni patologiche, come: CVD, ipertensione, diabete, artrite, cancro e altre patologie infiammatorie e autoimmuni.

## 2. Gravidanza ed acidi grassi

Da numerosi studi sulla gravidanza è emerso che l'apporto di omega-6 ed omega-3 è necessario per fornire i precursori della sintesi di eicosanoidi e di importanti costituenti delle membrane cellulari. Per questo motivo gli LC-PUFA rivestono un ruolo fondamentale sia nella madre che nel nascituro, e fra questi AA e in particolar modo DHA risultano necessari per un corretto sviluppo fetale. Durante la gravidanza, con l'aumento dei tessuti materni, placentari e fetali, si evidenzia inoltre l'importanza degli EFA. Sono stati raccolti dati sull'aumento della mobilizzazione di DHA, dato che questo acido grasso è un costituente essenziale di membrane delle sinapsi neuronali e del sistema visivo, ed anche sull'aumento del suo trasferimento al feto al progredire della gravidanza. L'importanza degli acidi grassi è oramai ben accertata, sia per permettere

l'accrescimento e la maturazione ideale, sia per l'effetto cosiddetto "long-term", che si estende dalla madre al feto ed al neonato anche a distanza dal periodo di gravidanza. Si è riscontrato inoltre che tra le due famiglie di EFA, omega-6 ed omega-3, si può verificare un effetto competitivo, e da studi sulla supplementazione delle due famiglie separatamente, si è evidenziata la necessità di un accurato bilanciamento tra le due assunzioni. Da ciò si evince una stretta ed intima connessione madre-feto anche da un punto di vista nutrizionale, dove la supplementazione materna altera anche lo stato degli acidi grassi nel neonato ed anche che un'eccessiva assunzione di alcuni LC-PUFA diminuisce la formazione degli altri.<sup>6</sup> Successivamente al parto, la nutrizione del neonato dovrà assicurare un adeguato apporto di acidi grassi, in particolare di LC-PUFA, e moltissimi studi clinici hanno dimostrato che le formule di latte arricchito di tali acidi grassi permettono uno sviluppo positivo delle funzioni retiniche, acuità visiva, comportamento motorio e cognitivo sia nei neonati a termine che pretermine.

Oramai è di opinione comune che gli omega-3 posseggano proprietà positive, in particolare EPA e DHA, i quali sono precursori di diversi metaboliti che sono potenti mediatori lipidici che posseggono proprietà benefiche nella prevenzione o nel trattamento di diverse patologie.<sup>7</sup> ALA di per sé non ha gli stessi effetti di EPA e DHA, è però un acido grasso essenziale in quanto deriva esclusivamente dalla dieta ed è il precursore della famiglia di omega-3. C'è però da sottolineare che la biosintesi a partire da ALA non è molto efficiente, in quanto solo una minima parte viene convertita a EPA e DHA (circa lo 0.1% viene convertito a DHA).<sup>8,9</sup>

Un accenno viene qui fatto agli acidi grassi *trans*, prima citati come prodotti dello stress radicalico. I grassi *trans* possono anche avere un'origine alimentare e ne sono stati valutati gli effetti sia in gravidanza, sia sul feto che sul neonato (questi ultimi nei modelli animali). In gravidanza è stato osservato l'effetto di grassi *trans* di origine alimentare che interferiscono con il metabolismo degli EFA e di conseguenza vi è una generale raccomandazione a non assumere cibi contenenti questi componenti, quali i grassi parzialmente idrogenati. Nonostante invece non vi siano studi che correlino i lipidi *trans* formati endogenamente nell'uomo e il loro effetto in gravidanza, è plausibile supporre anche un loro coinvolgimento con il metabolismo degli EFA.<sup>10</sup>

### **3. L'alimentazione in gravidanza**

La gestazione è un periodo straordinario non solo da un punto di vista emozionale ma anche fisiologico. La forte connessione fra stile di vita, quale l'alimentazione, e il cambiamento nel metabolismo generano nella donna una serie di eventi che si ripercuoteranno inevitabilmente sul nascituro.<sup>11</sup> La concentrazione degli acidi grassi nel plasma materno aumenta durante la gravidanza come una conseguenza diretta dell'iperlipidemia gestazionale fisiologica. I livelli dei trigliceridi plasmatici aumentano significativamente mentre le altre frazioni lipidiche aumentano in maniera più moderata. Anche i fosfolipidi, ricchi in contenuto di PUFA, cambiano la loro composizione lipidica arricchendosi in DHA, evento verificato sia nelle membrane eritrocitarie che nel plasma. Questo fatto sembra dovuto non solo alla dieta ma anche da un aumento della mobilizzazione di DHA dai depositi dei tessuti adiposi materni. Questo comporta un forte depauperamento delle scorte materne di DHA, in quanto questo acido grasso viene principalmente veicolato ad accumularsi nel cervello del feto. Inoltre, anche altri fattori contribuiscono a questa forte perdita di DHA, come ad esempio il selettivo e preferenziale trasferimento madre-feto degli LC-PUFA attraverso la placenta<sup>12</sup> e la bassa funzionalità ed attività degli enzimi desaturasi sia nella placenta che nel fegato fetale.

Il DHA è trasferito al feto in particolare durante l'ultimo trimestre di gestazione e coincide con l'ultimo stadio di maturazione dell'encefalo e della retina. Si stima una quantità di circa 67-75 mg/giorno di DHA nell'utero materno<sup>13</sup> anche se ancora non è noto se esso derivi esclusivamente dalla mobilizzazione delle scorte materne o se è la placenta stessa che è implicata nella biosintesi *ex novo* di DHA.

Per questi motivi negli ultimi anni ha preso piede l'idea di una supplementazione di DHA durante la gestazione al fine di dare il giusto apporto di questo componente nelle prime fasi cruciali di sviluppo del feto senza deprimere i compartimenti cellulari materni.<sup>14</sup> La supplementazione di DHA fino ad 1 g/giorno non comporta rischi di alcun genere ma anzi permette un miglior sviluppo neuronale fetale, può aumentare il tempo di gestazione (limita i casi di parto pretermine) e può aumentare il peso del neonato alla nascita.<sup>15</sup>

### **3.1. Dieta ed integratori in gravidanza**

Durante la gravidanza, l'apporto energetico richiesto è maggiore e corrisponde a 375, 1200 e 1950 KJ/giorno rispettivamente per il primo, secondo e terzo trimestre di gestazione, mentre corrisponde a circa 1900 KJ/giorno durante l'allattamento.<sup>16</sup> Questo aumentato fabbisogno di energia si traduce semplicemente in un lieve aumento della dieta bilanciata quotidiana, smentendo quindi la credenza che durante la gestazione ci sia la necessità di aumentare notevolmente la quantità di cibo da assumere giornalmente. Molto importante invece è la scelta dei cibi da introdurre con la dieta. La qualità dei grassi infatti gioca un ruolo fondamentale nella formazione delle nuove membrane che si stanno per formare nel feto e, come accennato in precedenza, il pesce ricco in omega-3 deve essere consumato almeno 1-2 volte alla settimana corrispondente ad una quantità di DHA pari a 200-300 mg/giorno. L'apporto dietetico di DHA dovrebbe essere di 300 mg/giorno durante la gravidanza, soglia raggiungibile con fatica nella maggioranza dei casi a causa della dieta occidentale, fortemente sbilanciata verso un maggiore apporto di omega-6 rispetto agli omega-3. L'incremento di DHA nelle membrane cellulari è più critico e fondamentale durante la gestazione piuttosto che dopo il parto: ricordiamo infatti che è proprio durante la gravidanza che prende origine e si sviluppa la differenziazione cellulare, la quale viene completata alla nascita. Anche la scelta del pesce risulta essere importante in quanto diversi studi hanno evidenziato che la presenza di contaminanti può provocare danni alla crescita del nascituro.<sup>17</sup> Il pesce infatti può contenere tracce di metalli pesanti, in particolare metilmercurio, diossine, fenoli policlorurati e organobromurati. Diversi studi hanno associato la loro presenza a disturbi nella crescita del neonato. Il pesce contenente la più alta quantità di metilmercurio è rappresentato dai grandi predatori quali lo squalo, il pescespada, il marlin e il luccio e di conseguenza andrebbero evitati in gravidanza. Il pesce invece contenente le più alte quantità di diossina e di fenoli policlorurati è l'aringa non di allevamento e il salmone di allevamento del mar baltico. Nonostante ciò, la *European Food Safety Authority* ha affermato che la quantità consumata settimanalmente dei pesci in questione non è tale da produrre un assorbimento di queste sostanze in quantità sufficienti da eccedere il limite soglia tollerabile.

Durante la gestazione la donna riesce nella maggior parte dei casi a sopperire alla richiesta di maggiore energia con la dieta mentre non sempre è in grado di supplire alla maggiore richiesta di

micronutrienti. Proprio per questo negli ultimi anni si consiglia l'assunzione di integratori durante la gravidanza, quali l'acido folico e il DHA. Il primo è un importante cofattore che permette la remetilazione dell'omocisteina a metionina, processo importante soprattutto in gravidanza in quanto elevate concentrazioni di omocisteina possono comportare seri effetti indesiderati come il distacco della placenta, la morte endouterina fetale, un minor peso del feto alla nascita e il parto pretermine. Il DHA come sappiamo è indispensabile per i fosfolipidi di membrana di cervello e retina ed è quindi necessario per lo sviluppo sia cognitivo che visivo. Nel 2007 uno studio ha preso in esame la supplementazione di folato, di EPA+DHA, di entrambi e di placebo in più di 300 future madri alla loro 22esima settimana di gestazione fino alla data del parto.<sup>17</sup> Si è concluso osservando che la supplementazione giornaliera di EPA+DHA (150 mg + 500 mg) contribuisce all'aumento di questi due LC-PUFA sia nella membrana eritrocitaria materna che nel sangue del cordone ombelicale in maniera indipendente dalla dieta dei soggetti. Si è quindi notato che questa supplementazione contribuisce in maniera significativa a migliorare lo stato di LC-PUFA nel feto e di attenuare il depauperamento delle scorte materne. La supplementazione concomitante di folato non sortisce effetti avversi ma anzi può migliorare ad aumentare il contenuto di LC-PUFA materni anche se questo dato necessita ancora di altri e più ampi studi.

Un altro studio di Judge e collaboratori ha correlato una supplementazione di DHA durante la gestazione (dalla 24esima settimana alla data del parto) ad una maggiore capacità di *problem solving* nel neonato al nono mese dalla nascita, rispetto ai placebo.<sup>18</sup> Da ciò si è dimostrato ulteriormente che la dieta della madre va direttamente ad influenzare non solo lo sviluppo del feto ma anche la sua crescita nei primi mesi di vita.

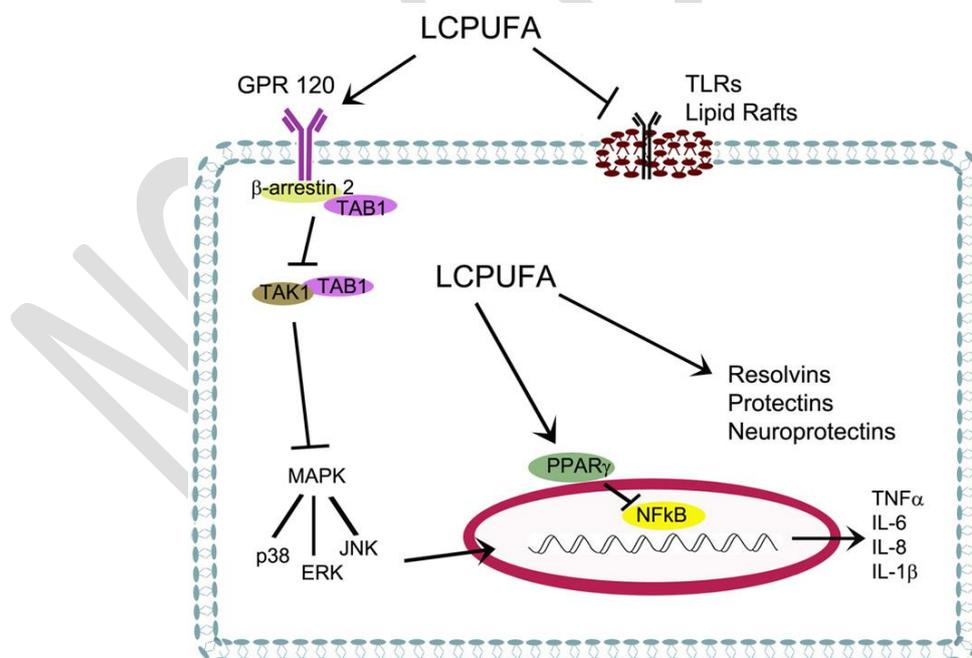
#### **4. Effetti benefici degli omega-3 LC-PUFA in gravidanza**

Si è dimostrato che la supplementazione di omega-3 sortisce effetti benefici sul nascituro sia a livello neuronale che visivo. Nel primo caso, diversi studi hanno osservato un aumento delle capacità cognitive del neonato notando anche un aumento nel quoziente intellettivo (QI) all'età di 4 anni in seguito alla supplementazione.<sup>19</sup> Altri studi, condotti su animali, hanno dimostrato che scarsi livelli neuronali di DHA possono compromettere la funzionalità cerebrale in età adulta,

conferendo a questo acido grasso un ruolo cruciale nella risposta long-term neuronale ai fini di una migliore funzionalità cerebrale.<sup>20</sup>

Come è noto, la retina è uno dei distretti dove più si accumulano i PUFA ed in particolare il DHA. Proprio quest'ultimo è responsabile della protezione della visione contribuendo in maniera attiva alla sua preservazione. Un importante studio condotto sui topi e pubblicato su Nature Medicine ha provato che un aumento di omega-3 PUFA riduce l'angiogenesi patologica della retina, in seguito all'aumentato stimolo alla produzione di molecole bioattive, quali le neuroprotettine e le resolvine, che si originano a partire da DHA.<sup>21</sup> Questo dato conferisce agli omega-3 PUFA la proprietà di prevenire la retinopatia proliferativa ed attualmente nuovi studi sono in corso per validarne l'efficacia anche nell'uomo.

Il DHA e agli altri omega-3 LC-PUFA sono fondamentali anche nell'infiammazione e quindi nella sua prevenzione, interagendo con diversi recettori e mediando la risposta cellulare agendo o da agonisti o da antagonisti al recettore stesso (vedi Figura 3).<sup>22</sup>



**Figura 3.** LC-PUFA come modulatori nell'infiammazione.<sup>14</sup>

In gravidanza l'infiammazione riveste una funzione cruciale, in quanto può determinare diverse complicazioni gestazionali che possono portare al parto pretermine e alle patologie neuronali neonatali. Per questo motivo è consigliabile mantenere l'infiammazione a livelli soglia accettabili. Come abbiamo visto in precedenza la pista omega-6, che porta alla formazione di AA che consente la liberazione di eicosanoidi pro-infiammatori, può essere controllata dalla pista omega-3. Infatti, la presenza di enzimi comuni come le desaturasi ad entrambe le piste può far sì che l'aumentato apporto di EFA omega-3 possano competere per gli stessi enzimi determinando una diminuita formazione di AA. Sinergicamente, specifici antiossidanti possono aiutare a limitare una situazione endogena di stress, responsabile della formazione di specie radicaliche altamente reattive e responsabili di un aumentato livello infiammatorio.<sup>23</sup>

#### **4.1 Depressione post-partum**

La depressione post-partum è una patologia che colpisce circa il 10-15% delle madri e ciò coincide con il primo periodo di vita del neonato, momento in cui inizia lo scambio delle prime emozioni e la prima comunicazione. In uno stato depressivo, la madre non riesce a sincronizzare il proprio stato emozionale con quello dell'infante, generando una serie di eventi socio-emozionali che si ripercuoteranno sulla crescita del neonato. Per questo motivo è di estrema importanza riconoscere i fattori di rischio che possono contribuire a questo stato depressivo. Come è ormai noto, la depressione è una patologia multifattoriale che coinvolge un gruppo eterogeneo di possibili cause e a queste contribuiscono in maniera significativa lo stato psicologico (ansia, stress, scarsi rapporti sociali), quello sociale (stato coniugale, stato economico, gravidanza non voluta) ed infine quello biologico. In quest'ultimo fattore di rischio risiede anche la nutrizione e l'importanza della stessa nella connessione fra gravidanza e stato mentale. Negli ultimi anni, vari studi FAO (*Food and Agricultural Organization*) e WHO (*World Health Organization*) hanno dato estrema importanza all'assunzione di pesce, ricco in acidi grassi omega-3, in particolar modo durante la gravidanza. Da ciò consegue che l'omega-3 index, ossia il contenuto totale di EPA e DHA nella membrana eritrocitaria, e stato depressivo sono intimamente connessi, e diverse ricerche hanno associato una dieta povera in omega-3 durante la gravidanza ad uno stato depressivo nel primo

post-partum. In particolare, uno studio svolto in Norvegia ha preso in esame una coorte di future madri alla 28esima settimana di gestazione e successivamente al loro terzo mese dalla gravidanza, analizzandone il contenuto lipidico della loro membrana eritrocitaria. Il risultato ha confermato che un basso omega-3 index in gravidanza è associato ad una più alta probabilità di depressione nei primi tre mesi post-partum in circa il 20% dei casi, indicando l'omega-3 index come un possibile fattore di rischio biologico.<sup>24</sup> Sembra oramai approvato anche dalla comunità scientifica che la donna in età fertile o in stato interessante dovrebbe aumentare l'assunzione di pesce al fine di aumentare il proprio omega-3 index, soprattutto in quei casi dove lo stesso è già deficitario. Infatti, la donna in gravidanza può difficilmente limitare i fattori di rischio di cui si parlava in precedenza (cause psicologiche, sociali ed economiche), mentre più fattibile sarebbe affrontare quei rischi dove la nutrizione e lo stile di vita possono contribuire in maniera effettiva e diretta. Ecco perché un aumentato consumo di pesce e di omega-3 in genere possono contribuire ad una minore propensione alla depressione post-natale.

#### **4.2 Autismo**

La qualità di acidi grassi durante la gravidanza, finora limitata in clinica all'importanza al DHA, non rende conto del fatto che, per formare cellule di diverso tipo per tutti i tessuti nell'organismo, siano necessarie qualità e quantità specifiche di varie tipologie di acidi grassi saturi, mono-insaturi e poli-insaturi omega-6 ed omega-3. Le ricerche scientifiche hanno evidenziato che la completezza del pool di acidi grassi all'interno dell'organismo è condizione necessaria alla prevenzione, ovvero per garantire le normali condizioni di funzionamento cellulare e metabolico, ed è elemento sul quale si può e si devono basare i protocolli di check-up dello stato di salute metabolico-nutrizionale dei soggetti. Da ciò dovrebbe derivare che nei check-up previsti per asserire lo stato di salute della gestante si dovrebbe di fatto inserire anche il controllo della composizione del pool di acidi grassi che è riflessa dal profilo lipidomico della membrana eritrocitaria. L'adeguamento dei protocolli di check-up in gravidanza è materia molto urgente, che necessita della sensibilità del medico ad accogliere le evidenze scientifiche e metterle nella sua pratica quotidiana.

Il controllo degli acidi grassi in gravidanza diviene ancora più importante alla luce delle più recenti scoperte della correlazione tra funzionamento dei tessuti ed acidi grassi, effettuati nel campo di

alcune malattie dell'età infantile, che preoccupano il medico poiché sono indubbiamente in crescita rispetto alle precedenti epoche e generazioni. Un caso aperto all'osservazione del medico è quello dell'autismo. Per tale patologia vengono richiamate diverse cause, dalla sensibilizzazione allergica all'effetto tossico esercitato da alcune sostanze, ed attualmente si è propensi a chiamare in causa una concomitanza di eventi, soprattutto molto recentemente connessi fortemente al periodo di gravidanza della madre.

Un interessante e recentissimo lavoro scientifico (Marzo 2014) pubblicato su New England Journal of Medicine dal Prof. Eric Courchesne e collaboratori (Autism Center of Excellence, University of California, San Diego)<sup>25</sup> ha messo in evidenza differenze molto significative dell'organizzazione della corteccia cerebrale in bambini autistici rispetto a bambini normali. La ricerca ha esaminato campioni di tessuto cerebrale di bambini da 2 a 15 anni, ottenuti con donazione post-mortem da parte dei loro genitori. Da questa unica e irripetibile esperienza scientifica, Courchesne formula un'ipotesi che riguarda il periodo di gravidanza, ovvero che, quando avviene lo sviluppo della corteccia, che presenta 6 strati con differenziazione cellulare ben precisa, siano prodotte alterazioni delle cellule, da cui successivamente origina un'errata organizzazione del tessuto corticale. Dato il ruolo fondamentale della corteccia cerebrale e di ogni strato di questo tessuto nel processamento delle informazioni che giungono al cervello, l'effetto è evidente nei sintomi che vengono espressi dai bambini con patologia autistica. Il Prof. Courchesne ha dichiarato che questi dati confermano i primi mesi di gravidanza come un momento essenziale per lo sviluppo di cellule neuronali che possano avere una normale funzionalità. Afferma inoltre che i parziali successi riscontrati con l'intervento in età precoce sull'autismo potrebbero essere spiegati proprio dalla tempistica con cui si riesce ad intervenire in una fase che è ancora di accrescimento del tessuto corticale.

Questa ipotesi si combina molto efficacemente con gli studi che sono stati iniziati dall'idea della Dott.ssa Carla Ferreri di esaminare le alterazioni della membrana eritrocitaria di bambini autistici rispetto a quelli sani di controllo, con la tecnica dell'analisi lipidomica, messa a punto nello spin-off Lipinutragen. Le alterazioni sono state descritte in uno studio pubblicato nel 2013 sulla rivista PLoS ONE<sup>26</sup> in uno studio di collaborazione tra il CNR (Dott.ssa Carla Ferreri) e l'Ospedale Maggiore di Bologna (Divisione di Neuropsichiatria Infantile), anche con la partecipazione di altre istituzioni

(Università di Bologna, Politecnico delle Marche, Università di Ferrara). Le variazioni riguardano l'aumento di acidi grassi monoinsaturi (derivante da una stimolazione della pista dei grassi saturi) e la diminuzione sotto valori soglia degli acidi grassi omega-3 EPA e soprattutto DHA, che sono in significativa correlazione con l'alterazione del funzionamento della pompa sodio/potassio ATP-asi della membrana eritrocitaria. Inoltre, la percentuale di acidi grassi saturi trovata nei pazienti correla positivamente con il grado di iperattività e con il deficit cognitivo dei soggetti.

Mettendo in relazione i due lavori sopra descritti, si evidenzia chiaramente che l'autismo, e probabilmente anche altre patologie finora non individuate chiaramente come eziologia, possano derivare da mancati o sbilanciati apporti lipidici nei mesi di gestazione. Pertanto, emerge l'importanza di un monitoraggio della madre fin dalle prime settimane di gravidanza, se non addirittura dal momento in cui decide di avere un bambino, per verificare l'integrità del pool di acidi grassi e favorire quindi l'inserimento di queste importanti componenti della membrana cellulare, in tutta la varietà di tipologie necessarie al buon funzionamento dei tessuti.

### **5. Effetti avversi degli omega-3 LC-PUFA**

Nonostante i tanti benefici di questi acidi grassi, si sono riscontrati casi in cui la loro supplementazione ha causato diversi effetti avversi. Si deve sottolineare che tali effetti sono stati riscontrati da supplementazioni che non sono mai state valutate secondo l'esigenza individuale, ed anche senza tenere conto dello stato del soggetto, ovvero se fosse presente una particolare condizione di depauperamento di difese antiossidanti oppure uno stato infiammatorio, tali da contrastare l'efficacia della supplementazione per accadimento di reazioni collaterali. In particolare sono state riscontrati seguenti effetti:

- l'azione antitrombotica che altera il processo di coagulazione nelle popolazioni ad alto rischio cardiovascolare oppure nelle gravidanze a rischio.<sup>27</sup> Questo può essere considerato un effetto collaterale di quello benefico, che consente l'inibizione dell'ossidazione degli acidi grassi con conseguente inibizione dell'aggregazione piastrinica;<sup>28,29</sup>
- immunodepressione, che può verificarsi comunque in quei soggetti già immunodeficienti data da una diminuita risposta immunitaria causata dall'attività antiinfiammatoria di DHA;

- intolleranza gastrointestinale;<sup>30</sup>
- prodotti di ossidazione come la formazione di aldeide  $\alpha,\beta$ -insature, note per la loro attività mutagena.<sup>31</sup>

## **6. Perché il FAT-PROFILE® in gravidanza?**

Il FAT-PROFILE® permette di entrare nel vivo dei lipidi coinvolti nelle funzioni cellulari e che contribuiscono all'ottimale equilibrio tra struttura e funzionalità delle membrane. La membrana del globulo rosso, che è la cellula utilizzata in questo esame, ha la sua caratteristica distribuzione percentuale di acidi. I valori di normalità sono noti dall'ampia letteratura a disposizione, e la composizione della membrana eritrocitaria è molto significativa, poiché presenta sia lipidi di provenienza endogena che esogena. Essa riflette l'apporto dietetico a medio termine, ed è anche più stabile di quella dei lipidi plasmatici, che fluttuano secondo l'apporto a breve termine. Inoltre l'eritrocita maturo non può più biosintetizzare lipidi, perciò la sua stabilità di membrana dipende in maniera prominente dagli scambi che effettua con le lipoproteine circolanti. Infine, essendo la vita media dell'eritrocita di 120 giorni, il monitoraggio di un cambiamento nella biosintesi o apporto dietetico sulla composizione delle membrane può essere ottenuto con prelievi a distanza di circa 3-4 mesi l'uno dall'altro.

Tramite gli eritrociti si può conoscere lo stato dell'apporto e della biosintesi di lipidi, seguendo le piste degli acidi grassi saturi, monoinsaturi e poliinsaturi (omega-3 ed omega-6 al completo), in particolare:

- **omega-3 e omega-6 PUFA**, che devono essere in un rapporto favorevole tra di loro. Se da un lato l'importanza degli acidi grassi in gravidanza è nota, dall'altro si sottolinea che la loro struttura chimica può essere alterata dai processi che coinvolgono lo stress cellulare prodotto da un eccesso di radicali liberi, causando la formazione di aldeidi tossiche per la madre ed il feto. Le difese contro l'eccessivo stress radicalico sono rappresentate da difese enzimatiche e molecolari, che costituiscono il cosiddetto NETWORK ANTIOSSIDANTE. In alcuni stati associati alla gravidanza, come il diabete o l'ipertensione, lo stress cellulare è

presente. Inoltre in alcuni casi, tra cui il difetto del tubo neurale, oltre alla mancanza di vitamine (come l'acido folico) si è vista un'incidenza del livello di glutazione/cisteina, che sono elementi essenziali del network antiossidante.<sup>32</sup> **E' importante sottolineare che il FAT-PROFILE® dà informazione su un tipo di stress radicalico che coinvolge proprio le specie tioliche, come il glutazione e la cisteina, attraverso il livello dei lipidi "insoliti", ovvero gli isomeri TRANS degli acidi oleico e arachidonico.**

- **le componenti di acido arachidonico e di DHA** che sono ben rappresentate nelle membrane eritrocitarie.

Il FAT-PROFILE® eseguito durante le varie fasi della gravidanza consente quindi di valutare lo stato del soggetto sia dal punto di vista nutrizionale che dello stress radicalico, con tutte le implicazioni che abbiamo descritto.

Una volta avuto il quadro dello squilibrio lipidico e stress radicalico tramite il FAT-PROFILE®, il Medico può personalizzare la terapia nutraceutica, effettuando un'adeguata supplementazione in modo da coprire solamente le reali necessità della paziente. Si suggerisce un FAT PROFILE® entro il terzo mese ed un altro al 7-8 mese per controllo ed eventuale riaggiustamento delle terapie o delle dosi.

## **7. Bibliografia**

1. Else PL, Hulbert AJ. *Membranes as metabolic pacemaker*. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. **2003**, *30*, 559–564
2. Chatgillaloglu C, Ferreri C, Melchiorre M, Sansone A, Torreggiani A. *Lipid geometrical isomerism: from chemistry to biology and diagnostics*. Chem. Rev. **2014**, *114*, 255–284
3. Ferreri C, Chatgillaloglu C. *Membrana cellulare e lipidomica. La salute dalla medicina molecolare*. Ed. CNR (Roma), **2011**
4. Simopoulos AP. *Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain*. Mol. Neurobiol. **2011**, *44*, 203–215
5. Simopoulos AP. *Am. J. Clin. Nutr.* **1999**, *70*, 560S–569S

6. Herrera E. *Implications of dietary fatty acids during placental, fetal and postnatal development - A review*. *Placenta*, **2002**, 23, S9–S19
7. Swanson D, Block R, Mousa SA. *Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life*. *Adv. Nutr.* **2012**, 3, 1–7
8. Goyens PL, Spilker ME, Zock PL, Katan MB, Mensink RP. *Compartmental modeling to quantify alpha-linolenic acid conversion after longer term intake of multiple tracer boluses*. *J. Lipid Res.* **2005**, 46, 1474–1483
9. Hussein N, Ah-Sing E, Wilkinson P, Leach C, Griffin BA, Millward DJ. *Long-chain conversion of [13C]linoleic acid and alpha-linolenic acid in response to marked changes in their dietary intake in men*. *J. Lipid Res.* **2005**, 46, 269–280
10. Koletzko B. *Fatty acids and early human growth*. *Am. J. Clin. Nutr.* **2001**, 73, 671–672
11. Larqué E, Gil-Sanchez A, Prieto-Sanchez MT, Koletzko B. *Omega 3 fatty acids, gestation and pregnancy outcomes (Mini-Review)*. *Br. J. Nutr.* **2012**, 107, S77–S84
12. Dutta-Roy AK. *Transport mechanism for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta*. *Am. J. Clin. Nutr.* **2000**, 71, 315S–322S
13. Henriksen C. et al. *Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid*. *Pediatrics* **2008**, 121, 1137–1145
14. Rogers LK, Valentine CJ, Keim SA. *DHA supplementation: current implications in pregnancy and childhood*. *Pharmacolol. Res.* **2013**, 70, 13–19
15. Carlson SE. et al. *DHA supplementation and pregnancy outcomes*. *Am. J. Clin. Nutr.* **2013**, 97, 808–815
16. Koletzko B, Cetin I, Brenna T. *Dietary fat intakes for pregnant and lactating women*. *Br. J. Nutr.* **2007**, 98, 873–877
17. Krauss-Etschmann S. et al. *Effects of fish-oil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial*. *Am. J. Clin. Nutr.* **2007**, 85, 1392–1400
18. Judge MP, Harel O, Lammi-Keefe CJ. *Maternal consumption of a docosahexaenoic acid-*

- containing functional food during pregnancy: benefit for infant performance on problem-solving but not on recognition memory tasks at age 9 mo.* Am. J. Clin. Nutr. **2007**, *85*, 1572–1577
19. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. *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*, e39
20. Bhatia HS, Agrawal R, Sharma S, Huo YX, Ying Z, Gomez-Pinilla F. *Omega-3 fatty acid deficiency during brain maturation reduces neuronal and behavioral plasticity in adulthood.* PLoS ONE **2011**, *6*, e28451
21. Connor KM. et al. *Increased dietary intake of  $\omega$ -3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis.* Nature Med. **2007**, *13*, 868–873
22. Calder PC. *Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology?* Br. J. Clin. Pharmacol. **2013**, *75*, 645–662
23. Herrera E. et al. *Relationship between plasma fatty acid profile and antioxidant vitamins during normal pregnancy.* Eur. J. Clin. Nutr. **2004**, *58*, 1231–1238
24. Markhus MW, Skotheim S, Graff IE, Frøyland L, Braarud HC, Stormark KM, Malde MK. *Low Omega-3 Index in Pregnancy Is a Possible Biological Risk Factor for Postpartum Depression.* PLoS ONE **2013**, *8(7)*, e67617
25. Stoner R, Chow ML, Boyle MP, Sunkin SM, Mouton PR, Roy S, Wynshaw-Boris A, Colamarino SA, Lein ES, Courchesne E. *Patches of disorganization in the neocortex of children with autism.* N. Engl. J. Med. **2014**, *370(13)*, 1209–1219
26. Ghezzi A, Visconti P, Abruzzo PM, Bolotta A, Ferreri C, Gobbi G, Malisardi G, Manfredini S, Marini M, Nanetti L, Pipitone E, Raffaelli F, Resca F, Vignini A, Mazzanti L. *Oxidative Stress and Erythrocyte Membrane Alterations in Children with Autism: Correlation with Clinical Features.* PLoS One **2013**, *8(6)*, e66418
27. Lagarde M, Calzada C, Guichardant M, Véricel E. *Dose-effect and metabolism of docosahexaenoic acid: pathophysiological relevance in blood platelets.* Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids **2013**, *88*, 49–52
28. Guillot N, Caillet E, Laville M, Calzada C, Lagarde M, Vericel E. *Increasing intakes of the*

- long-chain omega-3 docosahexaenoic acid: effects on platelet functions and redox status in healthy men.* FASEB Journal **2009**, 23, 2909–2916
29. Phang M, Garg ML, Sinclair AJ. *Inhibition of platelet aggregation by omega-3 polyunsaturated fatty acids is gender specific-redefining platelet response to fish oils.* Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids **2009**, 81, 35–40
30. Rice TW. et al. *Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury.* JAMA **2011**, 306, 1574-1581
31. Serini S, Fasano E, Piccioni E, Cittadini AR, Calviello G. *Dietary N-3 polyunsaturated fatty acids and the paradox of their health benefits and potential harmful effects.* Chem. Res. Toxicol. **2011**, 24, 2093–2105
32. Zhao W. et al. *Neural tube defects and maternal biomarkers of folate, homocysteine and glutathione metabolism.* Birth Def. Res. **2006**, 76, 230–236



**LIPINUTRAGEN S.r.l.**

Laboratorio Lipidomica – Area di Ricerca CNR

Via P. Gobetti 101 – 40129 Bologna

E-mail: [info@lipinutragen.it](mailto:info@lipinutragen.it)

Tel: +39 051 639 8298/8317 – Fax: +39 051 6398350

Web: [www.lipinutragen.it](http://www.lipinutragen.it)

**Tutti i diritti sono riservati.**

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta per qualsiasi motivo e in qualsiasi forma, elettronica o meccanica, comprese le fotocopie, senza il permesso di Lipinutragen Srl