



RAZIONALE SCIENTIFICO: IMPORTANZA DELLA LIPIDOMICA NEI DISTURBI NEUROLOGICI



RAZIONALE SCIENTIFICO: IMPORTANZA DELLA LIPIDOMICA NEI DISTURBI NEUROLOGICI

Introduzione

La **lipidomica** si rivolge essenzialmente alla valutazione delle molecole dei lipidi esistenti negli organismi viventi monitorando i cambiamenti dovuti al metabolismo ed alle varie condizioni, fisiologiche e patologiche, nonché a fattori esterni (dieta, farmaci, stress, radicali liberi). La membrana cellulare è un punto di osservazione molto importante perché in questo compartimento i diversi tipi di acidi grassi (saturi, insaturi, omega-3 ed omega-6) sono in un determinato rapporto tra di loro (in quantità e qualità) che è cruciale per lo svolgimento delle funzioni di scambio e segnalazione, nonché per la corretta organizzazione.

Attraverso la lipidomica viene effettuata la lettura dei valori dell'analisi lipidica della membrana eritrocitaria, ottenendo così importanti informazioni sullo stato del soggetto e sulla necessità di integrazioni alimentari o nutraceutiche, anche a supporto della terapie farmacologiche.

Vale la pena sottolineare che non si hanno le stesse notizie dall'analisi degli acidi grassi del plasma, perché in questo caso si valutano in gran parte i trigliceridi circolanti, che variano di giorno in giorno poiché soggetti a numerose variabili. Difatti, anche nella letteratura scientifica, si trovano notizie contrastanti poiché spesso vengono monitorati gli acidi grassi del plasma, i cui valori oscillano in intervalli ben più ampi ed irregolari rispetto alla membrana eritrocitaria.

Gli acidi grassi e il sistema nervoso

Il sistema nervoso centrale è il distretto con la più elevata richiesta energetica rispetto a tutti gli altri organi del corpo umano, con una concentrazione lipidica seconda solo a quella del tessuto adiposo. In dettaglio, la materia grigia è costituita principalmente da neuroni ed ha un 40% di componente lipidica, mentre la materia bianca include la mielina e comprende il 50-70% di lipidi. Circa il 60% del peso secco del cervello consiste in fosfolipidi, soprattutto glicerofosfolipidi e sfingolipidi. La distribuzione degli acidi grassi è tessuto-specifica, con una prevalenza di **acidi grassi**

monoinsaturi (MUFA) a livello della materia bianca e una maggioranza di **acidi grassi poliinsaturi (PUFA)** nella materia grigia. I PUFA si dividono in due categorie (fig.1): gli **omega-6**, con l'**acido arachidonico (AA, 20:4)** come rappresentante principale nel tessuto cerebrale, e gli **omega-3**, in cui si ha una netta prevalenza dell'**acido docosaesaenoico (DHA, 22:6)** a livello delle membrane del sistema nervoso centrale. Nella materia grigia la quantità di DHA prevale su quella dell'AA, mentre a livello della materia bianca questo rapporto è invertito.

La quantità di DHA nel tessuto cerebrale aumenta drammaticamente prima della nascita e nel momento in cui si ha un'intensificazione della crescita del cervello, sia a causa dell'incremento delle dimensioni dell'organo, sia perchè il tessuto cerebrale utilizza grandi quantità di DHA per le biosintesi delle membrane neuronali. L'uomo non possiede gli enzimi necessari per le sintesi *ex novo* di DHA ed AA; questi due acidi grassi possono derivare o direttamente dalla dieta o essere sintetizzati dai precursori provenienti dalla dieta: l'**acido linoleico (18:2, LA)** per gli omega-6, e l'**acido α -linolenico (18:3, ALA)** per gli omega-3. In virtù di questo fatto, LA ed ALA sono considerati **acidi grassi essenziali**, per cui devono essere correttamente introdotti con la dieta al fine di poter sintetizzare in maniera equilibrata tutti gli altri elementi delle piste omega-6 e omega-3.

La biosintesi può avvenire a vari livelli:

1. fegato: da qui vengono immessi in circolo e inviati al tessuto cerebrale grazie ad una serie di trasportatori di molecole lipidiche. Il principale apporto di PUFA al sistema nervoso centrale deriva proprio da questa via;
2. endotelio cerebrale;
3. astrociti.

La composizione in PUFA del tessuto cerebrale è età-specifica. In diversi studi clinici [1] è emerso l'andamento del rapporto omega6-omega3 in relazione al passare degli anni: durante il normale processo di invecchiamento, i fosfolipidi della corteccia cerebrale subiscono un progressivo aumento dei livelli di DHA, con conseguente diminuzione di AA, mentre nei neonati il rapporto DHA:AA è prossimo a 1. I livelli di LA incrementano fortemente con l'età, suggerendo un declino dell'efficienza degli enzimi desaturasi, responsabili delle trasformazioni enzimatiche.

Il bilanciamento tra i vari tipi di acidi grassi, data la loro profonda influenza sulle proprietà delle membrane, dipende dall'apporto tramite la dieta che, quindi, riveste un ruolo cruciale per la prevenzione di squilibri a livello del sistema nervoso centrale. Diversi studi, ad esempio, hanno

evidenziato una forte correlazione tra un cambiamento nella composizione ottimale di acidi grassi a livello della membrana neuronale e la fisiopatologia della depressione [2].

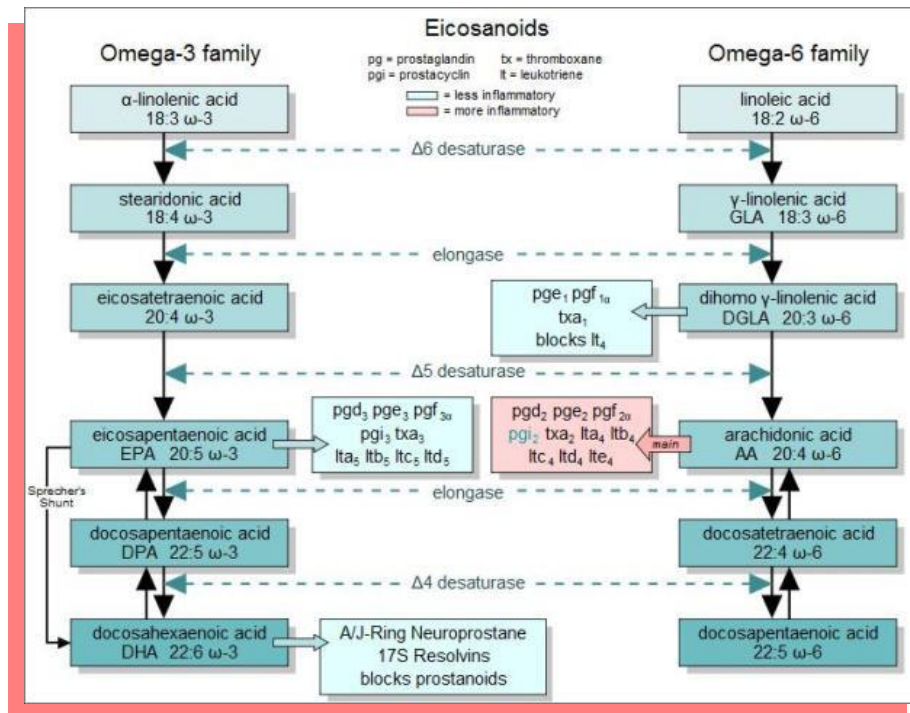


Figura 1. Le piste di PUFA omega-3 (sx) e omega-6 (dx)

Il ruolo degli omega-3 PUFA nel mantenimento delle funzioni della membrana neuronale

I PUFA della serie omega-3 sono fondamentali per l'omeostasi ed il corretto funzionamento del sistema nervoso centrale. Il DHA, in particolare, è il l'acido grasso più abbondante nel tessuto cerebrale e nella retina. Durante lo sviluppo post-natale il DHA prende il sopravvento nel cervello; l'acido alfa-linolenico (ALA) assunto con la dieta è inizialmente reclutato a livello epatico, in cui dapprima subisce l'azione di enzimi desaturasi ed elongasi per la sintesi degli acidi grassi della serie omega-3 e successivamente viene immesso in circolo raggiungendo il sistema nervoso centrale. Questi eventi coincidono con la sinaptogenesi. Le cellule nervose hanno una discreta riserva di DHA esterificato che, in seguito a stimoli ben precisi (ad esempio per il normale turnover dei fosfolipidi di membrana o a causa di stimoli infiammatori), subisce l'azione della fosfolipasi A₂ (PLA₂); questo processo si traduce nella liberazione di DHA dalla membrana neuronale che, a seconda delle esigenze del momento, può seguire due destini:

1. **acilazione** da parte di aciltrasferasi per mantenere la composizione ottimale di acidi grassi a livello della membrana neuronale, fondamentale per garantire il funzionamento della stessa;
2. **conversione metabolica** con conseguente produzione di molecole indicate come **docosanoidi**, presenti nel cervello del topo, nelle cellule gliali umane e nelle cellule ematiche. Queste molecole hanno un'azione anti-infiammatoria ed immunoregolatrice, per regolazione della migrazione dei neutrofili ed espressione delle citochine, nonché neuroprotettiva; per tale motivo sono definite anche **neuroprotectine**.

Uno sbilanciamento del rapporto omega/omega-3 può alterare le proprietà strutturali della membrana neuronale che, a sua volta, influenza fortemente le proprietà dei neuroni stessi. In generale, i PUFA sono in grado di ridurre i livelli di colesterolo di membrana in eccesso evitando di incorrere in un irrigidimento deleterio della stessa [3].

Studi clinici mostrano che le performance cognitive migliorano grazie ad un corretto apporto di omega-3 PUFA, dal quale si ottiene un aumento dei livelli di acetilcolina nell'ippocampo, la produzione di molecole anti-infiammatorie e l'incremento della neuroplasticità.

Inoltre è stato dimostrato che una deficienza di DHA nel tessuto cerebrale potrebbe influire sulle attività degli enzimi associati alla membrana plasmatica, di canali ionici e recettori, correlati alla trasduzione del segnale.

Il DHA è anche in grado di modulare l'espressione genica a livello trascrizionale, mediata da diversi fattori di trascrizione che legano elementi cis-regolatori su geni target. La struttura di questi fattori è simile a quella dei recettori degli ormoni steroidei, dei glucocorticoidi, della tiroxina e dell'acido retinoico. Nello specifico, i fattori di trascrizione responsivi ai PUFA sono identici ai recettori intracellulari PPARs [4], i quali hanno una grande influenza su diverse vie metaboliche: glucosio epatico, acidi grassi, trigliceridi, colesterolo e metabolismo della bile. Il DHA è capace di influire sull'espressione genica determinando il cambiamento della stabilità degli mRNA di svariati enzimi lipogenici. Di conseguenza, **il DHA si comporta come un ormone che controlla l'attività di specifici fattori trascrizionali** [5]. I cambiamenti della composizione degli acidi grassi assunti con la dieta si traducono in variazioni nella composizione e nella funzionalità della membrana neuronale. Questi cambiamenti non sono correlati soltanto con le proprietà chimico-fisiche della membrana (fluidità), ma anche agli effetti della dieta sull'espressione genica. Di conseguenza,

l'overespressione dei geni neurali indotta da DHA potrebbe portare a miglioramenti della funzione mentale.

Queste osservazioni hanno dato spunto ad ulteriori ricerche, dalle quali si evince l'effetto positivo sortito dagli omega-3, sia DHA che EPA, su alcune patologie neurologiche, tra cui schizofrenia, demenza, ed altri disordini del sistema nervoso centrale, come nel caso della depressione (tab.1). Si può facilmente intuire, quindi, che gli omega-3 hanno la capacità di influenzare non solo le **funzioni cognitive**, ma anche l'**umore** e gli **stati emozionali**, fungendo da stabilizzatori dell'umore stesso.

Table 1
Alterations in DHA levels and beneficial effects of DHA supplementation in Alzheimer disease and other neuropsychiatric disorders

Disease	Changes in DHA levels	Effect of DHA supplementation	Reference
Alzheimer disease	Decreased	Beneficial	[96,85]
Alzheimer disease rat model	Decreased	Beneficial	[100]
Depression	Decreased	Beneficial	[114]
Schizophrenia	Decreased	Beneficial	[118]
Hyperactivity	Decreased	Beneficial	[117]
Multiple sclerosis	Decreased	Beneficial	[120]
Ischemia	—	Beneficial	[121,122]
Peroxisomal disorders	Decreased	Beneficial	[112]

Tabella estratta da L.A. Horrocks, A.A. Farooqui / Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 70 (2004) 361–372

DHA ed EPA, antagonizzando l'effetto pro-ossidante e pro-infiammatorio degli eicosanoidi prodotti dal metabolismo dell'AA, sono in grado di modulare l'infiammazione. DHA, nello specifico, influenza la risposta immunitaria tramite diversi meccanismi: limitando la proliferazione dei linfociti, sopprimendo la produzione di citochine pro-infiammatorie e riducendo l'attività delle cellule natural killer. Risulta di immediata comprensione che l'azione anti-infiammatoria e anti-ossidante esplicita dagli omega-3 ha degli importanti effetti sull'integrità e sulla sopravvivenza delle cellule nervose e, di conseguenza, del tessuto cerebrale (fig.2).

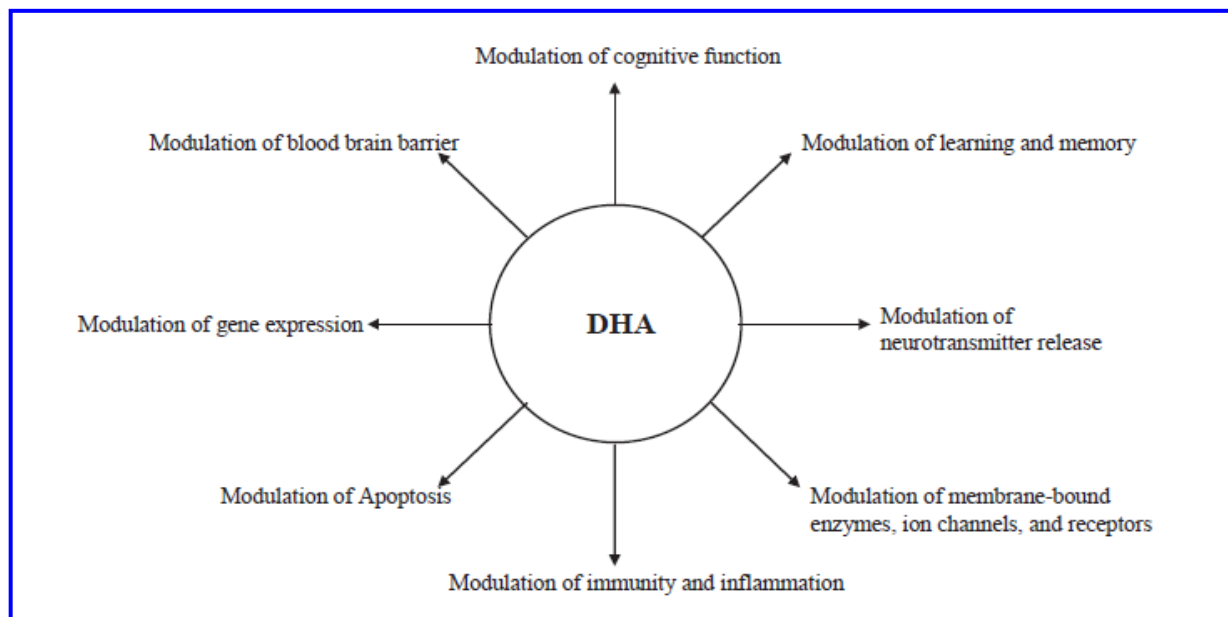


Figura 2. Ruolo dell'acido grasso DHA nell'omeostasi del sistema nervoso centrale.

L'importanza della neuroprotectina D1

I docosanoidi, come già accennato, sono molecole che giocano un ruolo importante nei processi anti-infiammatori associati alla produzione di metaboliti pro-infiammatori dell'AA nel tessuto cerebrale.

Nello specifico, la **neuroprotectina D1 (NPD1)** è il primo DHA-derivato identificato che a concentrazioni nanomolari esplica potenti effetti neuroprotettivi nel tessuto cerebrale e nella retina. Questa molecola è formata dall'azione iniziale della PLA₂ sul DHA ancora legato ai fosfolipidi di membrana e, successivamente, della 15-lipossigenasi (15-LOX) sul DHA non esterificato. La biodisponibilità di quest'ultimo è finemente regolata poichè il DHA libero, normalmente non rilevabile in condizioni fisiologiche, incrementa fortemente in caso di danno cerebrale, ischemia cerebrale, attacchi epilettici, e in altre patologie neurologiche. Essendo un acido grasso poliinsaturo, con ben 6 doppi legami, il DHA è un facile bersaglio della perossidazione lipidica, da cui segue la formazione di composti ad azione pro-ossidante, tra cui i **neuroprostani**, una classe di lipidi perossidati in grado di supportare un ulteriore stress ossidativo, la morte cellulare per apoptosi e la degenerazione del tessuto cerebrale, con conseguente disfunzione del sistema nervoso centrale. Questo inconveniente può essere superato con la supplementazione di

specifici antiossidanti e neutralizzatori (o "scavengers") di radicali liberi, suggerendo che la biodisponibilità del DHA sia in parte legata allo stato redox delle cellule nervose, dal quale dipenderà l'effettiva azione neuroprotettiva legata a DHA esplicita attraverso NPD1.

L'asse DHA- NPD1 assolve a svariati ruoli [6] (fig.3):

1. **sintesi delle neuroprotectine** PEDF e BDNF, modulatori dell'espressione dei membri della famiglia Bcl-2 attraverso l'attivazione di proteine anti-apoptotiche, l'inibizione di quelle pro-apoptotiche e l'attenuazione degli effetti esercitati a valle dalla caspasi-3 durante lo stress ossidativo;
2. **mantenimento della funzionalità e dell'integrità delle cellule retiniche**: il DHA libero aumenta durante lo stress ossidativo, con corrispondente produzione di NPD1 durante la fagocitosi dell'estremità dei fotorecettori; questo meccanismo promuove una specifica refrattarietà all'apoptosi indotta da stress ossidativo, al quale sono fisiologicamente sottoposte le cellule della retina (luce, consumo di ossigeno, elevate concentrazioni di PUFA). La distruzione di NPD1 durante il turnover dei fotorecettori potrebbe condurre alla degenerazione della retina e, pertanto, alla cecità;
3. **neuroprotezione durante l'ischemia**: questa azione è esplicita sia attraverso l'attivazione di segnali anti-apoptotici, sia grazie all'affinità di DHA per alcuni recettori nucleari, tale da consentire la modulazione dell'espressione di alcuni geni, difatti DHA ed NPD1 inibiscono l'azione di fattori di trascrizione e l'espressione di geni pro-infiammatori, come ad esempio l'enzima ciclossigenasi 2 (COX-2), indotto da stimoli pro-infiammatori;
4. **soppressione dell'amiloidogenesi** tramite l'inibizione della formazione dei peptidi A β 42, capaci di autoaggregarsi, di accumularsi e di svolgere un'azione pro-infiammatoria durante il decorso del morbo di Alzheimer. NPD1 inoltre regola positivamente la proteina sAPP α , capace di promuovere la sopravvivenza delle cellule nervose.

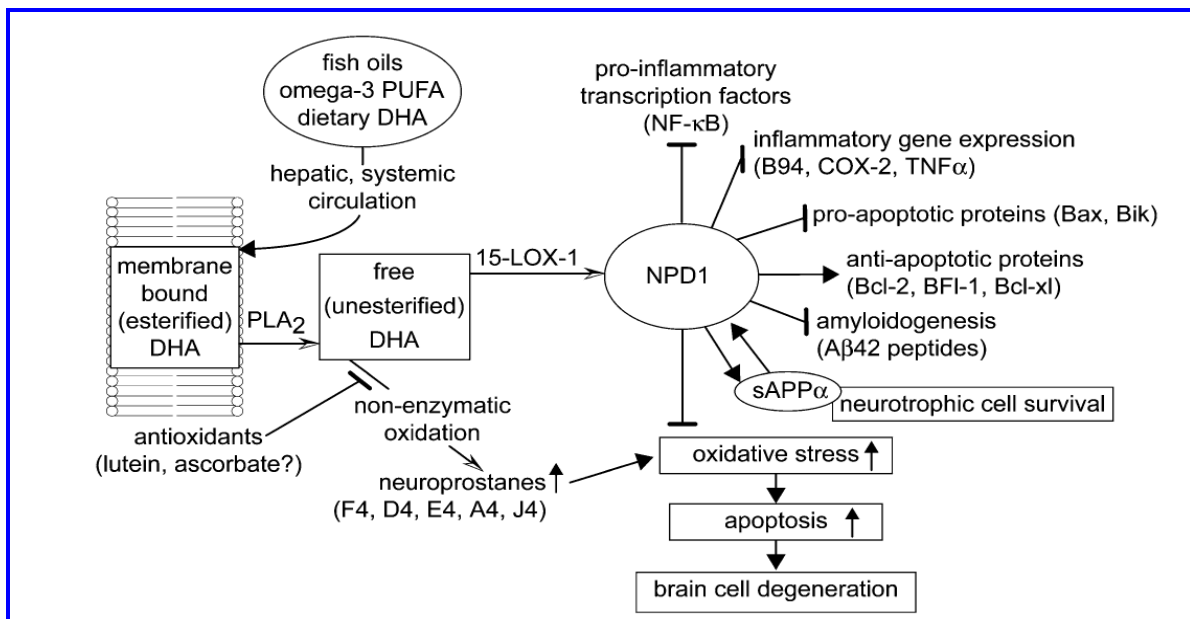


Figura 3. Circuito di segnale tra l'apporto dietetico di DHA (da olio di pesce), NPD1 e correlazione a stati di salute o malattia.

Il rapporto omega-6/ omega 3 nel tessuto cerebrale

I grassi omega-6 e omega-3 competono per l'utilizzo degli enzimi coinvolti nella loro desaturazione (desaturasi), in quanto comuni ad entrambe le vie metaboliche. Di conseguenza, un'eccessiva assunzione di omega-6 può compromettere la formazione degli omega-3 a partire dall'acido alfa-linolenico, e viceversa. Non a caso, nella dieta tipica dei Paesi occidentali, il rapporto omega-6/omega-3 è di circa 10:1 mentre, per essere ideale, dovrebbe essere di 4(5):1. Ogni tessuto ha una composizione caratteristica di acidi grassi, tanto da garantirne l'identità. Per quanto concerne il tessuto nervoso, questo rapporto è di circa **2:1**; uno sbilanciamento in questo rapporto si traduce in importanti alterazioni della membrana neuronale, con conseguenze considerevoli sulla funzionalità del sistema nervoso stesso.

Come già accennato, la distribuzione degli acidi grassi insaturi a livello del tessuto cerebrale è correlato all'età, con una prevalenza di DHA durante l'invecchiamento e una conseguente riduzione dei livelli di AA a livello delle membrane neuronali.

Nell'uomo in condizioni di stress psicologico viene incrementata la produzione di citochine pro-infiammatorie. Uno sbilanciamento nel rapporto tra le due classi di PUFA si concretizza, pertanto, in un eccesso di citochine pro-infiammatorie e di eicosanoidi, coinvolti nella fisiopatologia della depressione maggiore. Alcuni ricercatori hanno dimostrato che all'aumento del rapporto omega-6/ omega-3 corrisponde un incremento dei sintomi depressivi e della produzione di citochine pro-infiammatorie (es. TNF-, IL-6) e dei relativi recettori [2]. Si intuisce facilmente come un elevato rapporto omega-6/ omega-3 possa tradursi in un potenziamento sia della depressione che delle patologie infiammatorie. Ad esempio, in studi post-mortem effettuati sul tessuto cerebrale di pazienti depressi, si è rilevato un decremento di DHA, in parte correlato ad una minor efficienza della delta-5 desaturasi [7]. Pertanto, **un elevato rapporto AA/DHA può essere considerato un ottimo biomarker della depressione**. E' doveroso sottolineare che la depressione è una patologia multifattoriale, dipendente anche dalla predisposizione genetica, da fattori ambientali e dallo stile di vita. Bisogna considerare anche le caratteristiche intrinseche della barriera ematoencefalica che, quando alterata, inficia sul trasferimento degli acidi grassi essenziali a livello del sistema nervoso centrale.

L'importanza di un equilibrio ottimale tra le piste omega-6 e omega-3 è confermata da studi sul **morbo di Alzheimer**, in cui è stata osservata una marcata riduzione dei livelli di DHA nell'ippocampo, associata alla riduzione di un'importante classe di fosfolipidi neuronali, chiamati plasmalogeni. Sia il DHA che i plasmalogeni sono abbondantemente presenti nei sinaptosomi, ovvero le vescicole in cui sono contenuti i neurotrasmettitori, per cui questo decremento può essere associato alla perdita delle sinapsi e al danneggiamento della funzione cognitiva, entrambi eventi tipici dell'Alzheimer [3].

Sulla base del ruolo di DHA, già abbondantemente discusso, appare logico che un suo decremento sia intimamente correlato anche al declino di memoria e apprendimento durante l'invecchiamento.

Acidi grassi saturi (SFA) e integrità della barriera ematoencefalica

Un'altra classe di acidi grassi la cui struttura è in grado di influenzare l'integrità del tessuto nervoso è rappresentata dai saturi (SFA), costituiti da una catena carboniosa caratterizzata unicamente da legami singoli C-C. Queste molecole lipidiche, incorporate nei fosfolipi, conferiscono una certa **rigidità** alla membrana plasmatica, per cui bisogna finemente regolarne l'apporto attraverso un'alimentazione corretta ed equilibrata. E' già stato ampiamente appurato che un eccesso di SFA è collegato all'insorgenza di alcune patologie, come le cardiovascolari, la sindrome metabolica e le dislipidemie; in numerosi lavori è inoltre emerso come queste patologie siano associate ad un **incremento del rischio di incorrere in malattie neurodegenerative**, come il morbo di Alzheimer [8]. In studi di popolazione è stato peraltro dimostrato che una dieta ricca in SFA, acidi grassi trans (TFA) e colesterolo può compromettere l'integrità vascolare e, anche in questo caso, si crea una condizione favorevole all'insorgenza di patologie a carico del sistema nervoso [9;10]. Nel caso delle malattie neurodegenerative, la manifestazione dei sintomi è preceduta da una disfunzione dei capillari cerebrali, compresa la riduzione delle giunzioni strette con conseguente extravasazione delle proteine plasmatiche, anticorpi inclusi, all'interno del parenchima cerebrale. In questo modo si attiva una marcata risposta degli astrociti, cellule della microglia che con i loro peduncoli formano una barriera tra le cellule endoteliali della **barriera emato-encefalica (BEE)** e i neuroni; in caso di aggressione ai danni del tessuto nervoso, difatti, queste cellule si attivano, tramutandosi in macrofagi, in grado di ripulire i tessuti per fagocitosi e producendo citochine ed altri fattori pro-infiammatori. Regolando l'apporto di acidi grassi con la dieta si può ridurre l'entità del processo infiammatorio, da cui dipende l'integrità della BBE e, di conseguenza, del sistema nervoso in toto [8].

Gli acidi grassi trans: una panoramica su come possono influenzare la funzionalità del sistema nervoso centrale

Negli ultimi decenni si è assistito ad un crescente consumo di cibi ricchi in **acidi grassi trans (TFA)**, soprattutto nei Paesi Occidentali, in cui i processi industriali a carico degli alimenti hanno preso il sopravvento, in primis l'idrogenazione. I TFA hanno delle caratteristiche strutturali molto simili a

quelle degli SFA [11] e, come tali, la loro incorporazione a livello delle membrane neuronali ne incrementa la rigidità. I dati presenti in letteratura indicano che l'assunzione di TFA con la dieta determina un innalzamento nei livelli di molecole pro-infiammatorie, compromettendo le difese cellulari nei confronti dello stress ossidativo, che spesso si traduce in stress radicalico a causa della produzione di radicali liberi. La presenza di questa classe di acidi grassi nelle membrane neuronali può spingere la trasmissione dopaminergica in quanto si raggiunge un'elevata produzione di dopamina, dalla quale si generano **metaboliti pro-ossidanti** [12]. A tal proposito, uno stile di vita corretto e l'eliminazione di abitudini alimentari malsane hanno di certo un'influenza positiva sui meccanismi alla base della plasticità sinaptica e possono di conseguenza offrire una certa protezione nei confronti dell'insorgenza di patologie neurologiche.

Nonostante queste evidenze, indagini future saranno indispensabili per comprendere in maniera più esaustiva le modalità con cui questi acidi grassi, sia naturali che industriali, possono influire sulla funzionalità del sistema nervoso nell'uomo.

EFSA: le indicazioni nutrizionali e sulla salute



L'**Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare**

(**E**uropean **F**ood **S**afety **A**uthority, **EFSA**) è un'agenzia dell'Unione europea che si occupa della valutazione dei rischi relativi alla sicurezza di alimenti e mangimi. Una delle competenze di questa autorità è la verifica dei

cosiddetti "**claims**" o indicazioni nutrizionali e sulla salute, ovvero qualsiasi dichiarazione su etichette, pubblicità o altri prodotti presenti sul mercato in cui è specificato che dal consumo di un dato alimento possono risultare benefici sulla salute (per esempio che un alimento è in grado di aiutare a rinforzare le difese naturali o di migliorare la capacità di apprendimento). Grazie ad una serie di specifiche valutazioni scientifiche, l'EFSA dunque verifica le argomentazioni fornite in tal senso dai richiedenti per giustificare le indicazioni nutrizionali, che possono essere già in uso o il cui utilizzo viene proposto dal richiedente. Di queste informazioni si avvalgono poi la Commissione Europea e gli Stati Membri, cui spetta decidere se autorizzare o meno le indicazioni. In definitiva, le

valutazioni scientifiche dell'EFSA aiutano ad assicurare che i claims creati per le etichette degli alimenti e le pubblicità che interessano la nutrizione e la salute siano significativi e accurati, e che possano altresì guidare il consumatore nell'effettuare delle scelte orientate alla salvaguardia della salute stessa.

Nel maggio del 2010 l'EFSA ha completato la valutazione di 4673 claims salutistici indicati dalla Commissione Europea e ha pubblicato 341 opinioni che forniscono consigli scientifici su 2758 claims salutistici di "funzione generale".

Per quanto riguarda gli acidi grassi, le conclusioni a cui è giunta l'EFSA sono le seguenti:

- in virtù degli effetti sortiti dagli SFA sulla salute e del fatto che questa tipologia di acidi grassi viene sintetizzata dall'organismo, la loro assunzione dovrebbe essere quanto più bassa possibile, nel contesto di una dieta adeguata dal punto di vista nutrizionale [14].
- i TFA sono stati identificati come la più deleteria categoria di acidi grassi per la salute, per cui la loro assunzione dovrebbe essere quanto più basso possibile, nel contesto di una dieta nutrizionalmente adeguata [14].
- i dati attualmente presenti in letteratura non consentono di definire la quantità ottimale di DHA ed EPA da assumere per soggetti di età compresa tra i 2 e i 18 anni. Tuttavia i consigli dietetici per i bambini sembrano coerenti con quelli indicati per la popolazione adulta, la quale dovrebbe assumere **da 1 a 2 porzioni di pesce/settimana o 250 mg di EPA e DHA /die**. Ulteriori studi saranno necessari allo scopo di valutare anche l'effettivo ruolo degli omega-3 PUFA nella prevenzione o nel trattamento delle svariate forme di demenza, incluso il morbo di Alzheimer. Per quanto riguarda i neonati, la supplementazione di DHA durante lo svezzamento sembra essere efficace nel miglioramento delle funzioni neuronali e visive. Nei neonati, ad esempio, un'assunzione di 20 mg/die di DHA rappresenta il limite inferiore di assunzione nei primi sei mesi di vita attraverso il latte materno e sembra influenzare la tempistica dello sviluppo nei primi 12 mesi di vita, mentre 50-100 mg/die sono efficaci per garantire il corretto sviluppo delle funzioni visive durante il successivo periodo di svezzamento [14].
- in virtù dei dati attualmente disponibili sugli omega-6 PUFA, il gruppo di esperti scientifici propone di non fissare un livello massimo tollerabile di assunzione (UL) per il totale o per uno di questi acidi grassi polinsaturi [14].

Per maggiori dettagli sulla lista dei claims valutati dall'EFSA è possibile consultare un database in rete: <http://www.efsa.europa.eu/en/ndaclaims13/docs/ndaclaims13.zip>

FAT-PROFILE®: in che modo può coadiuvare il medico nell'affrontare l'insorgenza e la terapia di disturbi neurologici?

Il FAT PROFILE® ovvero l'analisi lipidomica, parte dallo **screening degli acidi grassi** saturi, monoinsaturi e poliinsaturi (omega3 ed omega6) incluso i lipidi trans, marker di stress radicalico, per arrivare ad un'interpretazione personalizzata dei valori trovati sulla base dei principi di lipidomica [13]. Il FAT PROFILE® include la **valutazione dello stress radicalico**, e ciò non è di poca importanza perché consente di associare un'adeguata copertura antiossidante, quando necessaria, insieme alla supplementazione di composti poliinsaturi (PUFA). Il punto di osservazione è la **membrana dell'eritrocita maturo**, in cui sono presenti tutte le famiglie di acidi grassi. Essa riflette l'**apporto dietetico a medio termine** ed inoltre fornisce delle informazioni più significative rispetto ai lipidi plasmatici, i cui livelli sono fortemente influenzati dall'alimentazione e dalla biosintesi a breve termine, per cui non consentono di individuare dei valori di riferimento, a differenza di sistemi stabili come le membrane cellulari. L'eritrocita maturo non è più in grado di biosintetizzare lipidi, di conseguenza la composizione della sua membrana è fortemente influenzata anche dagli scambi effettuati con le lipoproteine circolanti e con i tessuti. Il globulo rosso ha un'emivita di 120 giorni; grazie ad un protocollo affidabile e riproducibile, brevettato dalla Lipinutragen, viene selezionata una specifica frazione eritrocitaria, ovvero la popolazione di globuli rossi che abbia una vita di **almeno 3 mesi**. In questo modo, essendo stato a contatto con tutti i distretti dell'organismo per un periodo così lungo, il globulo rosso diventa un ottimo reporter dello stato generale riferito all'equilibrio degli acidi grassi, sia della biosintesi che della dieta abituale. Una correlazione esiste tra gli acidi grassi della corteccia cerebrale e quella dell'eritrocita maturo.

Con lo strumento del FAT PROFILE® si integrano le informazioni del quadro clinico con quelle dello stato di importanti molecole, quali gli acidi grassi, che dalla membrana, come è stato dimostrato, svolgono le loro funzioni per il sistema nervoso. Il risultato offerto al Medico è di fatto un supporto completo per inquadrare meglio lo stato del paziente dal punto di vista di una condizione basale, quella della membrana cellulare. Ciò permette di individuare punti chiave per il ricorso alla **supplementazione nutraceutica** ed il **perfezionamento delle scelte alimentari**, che possono

coadiuvare in modo personalizzato l'intervento medico e risultare nel miglioramento della qualità di vita del paziente.

E' opportuno ricordare che la supplementazione di acidi grassi, soprattutto polinsaturi, e la possibilità che essi svolgano un'attività biologica positiva, sono correlati all'assenza di degradazioni in vivo, che sono in generale causate dallo stato del paziente dove può essere presente una condizione infiammatoria, con conseguente produzione di radicali liberi e stress cellulare. In tal senso, è necessario studiare la **combinazione nutraceutica più opportuna**, innalzando le difese antiossidanti, in modo da proteggere la degradazione dei poliinsaturi e l'effetto dei radicali liberi nell'individuo.

Ancora una volta, si richiama l'attenzione alla definizione dello **stato individuale** ed alla **strategia di intervento personalizzato**, che con lo strumento dell'analisi lipidomica possono essere correttamente individuati.

BIBLIOGRAFIA

1. Joanne Bradbury. Docosahexaenoic Acid (DHA): An Ancient Nutrient for the Modern Human Brain. *Nutrients* 2011, 3, 529-554; doi:10.3390/nu3050529
2. Artemis P. Simopoulos Evolutionary Aspects of Diet: The Omega-6/Omega-3 Ratio and the Brain *Mol Neurobiol* (2011) 44:203–215
3. L.A. Horrocks, A.A. Farooqui / Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 70 (2004) 361–372
4. I Issemann, R A Prince, J D Tugwood and S Green. The peroxisome proliferator-activated receptor:retinoid X receptor heterodimer is activated by fatty acids and fibrate hypolipidaemic drugs. *Journal of Molecular Endocrinology* (1993) 11, 37-47
5. J.M. Ntambi, H. Bene, Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression, *J. Mol. Neurosci.* 16 (2001) 273–278.
6. R. Palacios-Pelaez, Walter J. Lukiw, Nicolas G. Bazan. Omega-3 Essential Fatty Acids Modulate Initiation and Progression of Neurodegenerative Disease. *Mol Neurobiol* (2010) 41:367–374
7. Conklin SM, Runyan CA, Leonard S, Reddy RD, Muldoon MF, Yao JK (2010) Age-related changes of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in the anterior cingulate cortex of individuals with major depressive disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 82(2–3):111–119
8. Pallegage-Gamarallage *et al.* *Lipids in Health and Disease* 2012, 11:117
<http://www.lipidworld.com/content/11/1/117>
9. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Wittteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol.* 1997 Nov;42(5):776-82.

10. Laitinen MH, Ngandu T, Rovio S, Helkala E-L, Uusitalo U, Viitanen M, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M: Fat Intake at Midlife and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Population-Based Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:99-107
11. C.Ferreri and C.Chatgialloglu. Membrane Lipidomics and the Geometry of Unsaturated Fatty Acid: From Biomimetic Models to Biological Consequences. *Lipidomics Methods in Molecular Biology* Volume 579,2009, pp 391-411
12. A.M. Teixeira *et al*, Could dietary trans fatty acids induce movement disorders? Effects of exercise and its influence on Na⁺K⁺-ATPase and catalase activity in rat striatum. *Behavioural Brain Research* 226 (2012) 504– 510
13. C.Ferreri e C.Chatgialloglu. Membrana cellulare e lipidomica. La salute dalla medicina molecolare. CNR (Roma), 2011.
14. European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol EFSA. Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). *EFSA Journal* 2010; 8(3):1461.



LIPINUTRAGEN Srl
Laboratorio Lipidomica - Area di Ricerca CNR
Via P. Gobetti 101- 40129 Bologna
E-mail: info@lipinutragen.it
tel 051 639 8298 – 8317- fax 051 6398350 - 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