

M. COCCHI^{1,2}, L. TONELLO¹

Ragionando di Nutrizione

PROGRESS IN NUTRITION
VOL. 13, N. 2, 75-80, 2011

TITLE
Reasoning of Nutrition

KEY WORDS
Platelet, depression, ischemic heart
disease, fatty acids, Self
Organizing Map, nutrition

PAROLE CHIAVE
Piastrine, depressione, cardiopatia
ischemica, acidi grassi, Self
Organizing Map, nutrizione

Summary

In our study we have evaluated the theme of the platelet fatty acid composition in subjects with a clinical diagnosis of Major Depression (MD) and in subjects with a clinical diagnosis of Ischemic Heart Disease (IHD). As far as we know, the platelet fatty acid composition has never been analyzed before, in MD. The results, obtained with a Self Organizing Map (SOM), show the evidence of three fatty acids, Arachidonic Acid (AA), Linoleic Acid (LA), and Palmitic Acid (PA) in peculiar position with respect to the biochemical characterization of MD and three fatty acids, Arachidonic Acid (AA), Linoleic Acid (LA) and Oleic Acid (OA) in a peculiar position with respect to the biochemical characterization of the IHD. Nutritional considerations are discussed about the possibility to modify the platelet fatty acids in both pathologies and the extent to which nutrition can do it.

Riassunto

In questo studio abbiamo valutato la composizione degli acidi grassi piastrinici in soggetti con diagnosi clinica di Depressione Maggiore (DM) e in doggetti con diagnosi clinica di cardiopatia ischemica (IHD). Per quanto ne sappiamo, la composizione degli acidi grassi piastrinici non è mai stata analizzata in precedenza nella DM. I risultati, ottenuti con una Self Organizing Map (SOM), mostrano l'evidenza di tre acidi grassi, acido arachidonico (AA), acido linoleico (LA) e acido palmitico (PA) in posizione peculiare rispetto alla caratterizzazione biochimica di DM e tre acidi grassi, acido arachidonico (AA), acido linoleico (LA) e acido oleico (OA) in una posizione peculiare rispetto alla caratterizzazione biochimica della cardiopatia ischemica. Vengono discusse considerazioni nutrizionali sulla possibilità di modificare gli acidi grassi piastrinici in entrambe le patologie e la misura in cui la nutrizione può farlo.

¹Istituto di ricerca in Psichiatria e
Cardiologia Quantitativa ed
Evoluzionistica "Paolo Sotgiu"
L.U.de.S University, Lugano,
Switzerland

²Dipartimento di Scienze Mediche
Veterinarie, Università di Bologna

Indirizzo per la corrispondenza:
E-mail: massimo.cocchi@unibo.it

L'argomento sul rapporto fra nutrizione e salute è, forse, uno dei più dibattuti.

Molte volte ho scritto anch'io su tale tema ragionando per lo più sul ruolo dei nutrienti strategici.

Anche la letteratura scientifica si esprime sovente su tale rapporto, ad esempio, sono innumerevoli i lavori che descrivono le modificazioni della pars lipidica delle membrane cellulari come conseguenza dell'assunzione di differenti tipologie lipidiche; molti lavori, ancora, esprimono ricerche sull'intervento di nutrienti sulle funzioni cellulari, sulle vie biochimiche di trasformazione metabolica, sulle relazioni con la produzione d'intermedi biochimici e di sostanze quali citochine e eicosanoidi.

Recenti esperienze, tuttavia, sulla valutazione degli acidi grassi piastri- nici mi hanno portato a pensare che le possibili modificazioni indotte dall'esterno, non siano, in realtà, così rilevanti per modificare sostanzialmente l'assetto lipidico della membrana cellulare, soprattutto in cellule, come le piastrine, che contraggono forti relazioni con la patologia depressiva e la patologia cardiaca ischemica.

Forse è giunto il momento di riconsiderare criticamente il rapporto fra nutrizione e salute oltre i "deja vu" della letteratura che, sovente, come in una sorta di forma ereditaria, si tramandano, di deca-

de in decine, eccessivamente amplificati da risultati e deduzioni sperimentali.

Certamente quello fra nutrizione e salute è un capitolo complesso della vita dell'uomo, ma, allo stesso tempo, è anche assai semplice.

Se consideriamo le regole matematiche che governano il sistema biologico dell'uomo e dell'organismo animale, ci rendiamo conto che il primo, fondamentale rapporto cibo-uomo si chiarisce nella regolazione dell'energia, la quale, ha come compito fondamentale di mantenere l'omeostasi biochimica, metabolica e funzionale.

Su questo principio tutte le reazioni dell'organismo si sviluppano con stechiometrica precisione al fine di garantire il corretto funzionamento della macchina più complessa che sia mai stata costruita.

La domanda che ci dobbiamo porre, quindi, è:

Se l'uomo rispettasse con pignolesca determinazione l'equivalenza nutrizione-omeostasi, produrrebbe come risultato un organismo così perfetto da lasciare solo all'ineluttabile trascorrere del tempo, cioè, all'invecchiamento, il determinarsi di quelle alterazioni che lo accompagnano verso le modifiche cellulari, di tessuto e di organo che cadenzano il progressivo cedimento del sistema?

Potrebbe, in realtà, evitare quelle cosiddette patologie sociali tanto discusse, onerose e disabilitanti?

È difficile rispondere a questa domanda e per più di una ragione.

Certamente se tutto si realizzasse come deve ed è previsto dalle regole del progetto umano e animale, anche l'espressione genica, oggi, tanto studiata, dovrebbe funzionare perfettamente nella sua finalità di modulatrice delle regolazioni bio-metaboliche e delle funzioni cellulari.

Cosa, dunque, rende difficile raggiungere questa virtuale perfezione?

Che cosa succede in questo rapporto cibo uomo quando esce dai margini di tolleranza che dovrebbero garantire una salute perfetta?

Anche in questo caso le risposte sono difficili.

L'imperfezione di questo rapporto, se lo osserviamo e analizziamo agli estremi, si manifesta con la grassezza patologica e con la magrezza patologica.

È in questo intervallo che si dovrebbe ragionare sulla giusta dimensione del rapporto cibo-uomo in relazione non solo al peso ma anche nella dimensione delle relazioni bio-molecolari, trovando il punto d'incontro equidistante dai due estremi.

Più complessi, invece, appaiono quegli aspetti che noi ritenuti subdoli e che l'immaginario popolare lega inscindibilmente all'alimentazione.

Prendiamo ad esempio l'aterosclerosi.

È vero che essa è tanto legata all'alimentazione se in realtà i prodromi del processo sono già in embrione fin dalla nascita?

Quando vi sono condizioni di emergenza, non è forse l'organismo stesso che mette in moto meccanismi di difesa, di cui spesso non sappiamo comprendere la natura e l'origine? Che poco hanno a che fare con l'alimentazione?

Se si riflette sul recente lavoro che ha messo in strettissima relazione gli acidi grassi delle piastrine con due patologie che vantano la leadership cosmica, cioè la depressione e la cardiopatia ischemica (1-5), e se si osserva quanto succede nel bambino, risulta difficile spiegare come esso derivi quegli alti livelli di acido stearico che ha nelle piastrine (6) e che essi provengano dalla sola alimentazione (7).

Non è certamente introducendo alimenti che contengono molto acido stearico che si possono raggiungere oltre 12 punti percentuali in più di stearico, rispetto all'adulto.

Alcune ricerche documentano che questi elevati livelli di stearico proteggono la piastrina del bambino contro fenomeni avversi e indesiderati (8, 9).

L'acido oleico, invece, elemento di massima garanzia nella protezione della piastrina contro i fenomeni che caratterizzano lo sviluppo di cardiopatia ischemica è molto basso e non per questo il bambino è

assoggettato a fenomeni ischemici come l'adulto.

La stessa cosa è stata osservata nel maiale (10) e l'unica spiegazione plausibile è che la minore quantità di colesterolo nelle membrane di organismi giovani richiede soluzioni compensatorie d'incremento del livello di saturazione e ciò avviene attraverso un acido grasso che, seppure saturo, esercita effetti di protezione sui fenomeni di attivazione della piastrina.

Niente a che fare, quindi, con l'alimentazione ma, piuttosto, con l'attività elongasica, che porta dall'acido palmitico all'acido stearico. Perché non è, invece, molto attiva la delta 9 desaturasi, quella, cioè, che porta da stearico a oleico?

Sarà possibile utilizzare queste informazioni per ridurre il rischio cardiovascolare ischemico nell'adulto?

Sarà possibile pensare di potere influenzare questo fenomeno attraverso la modifica nutrizionale degli acidi grassi delle piastrine, quando tale composizione, in particolare il rapporto Stearico/Oleico nell'adulto, cadenza il progredire dell'età nella direzione di un aumento (7)?

Ecco come fra bambino e adulto cambiano le carte in tavola, nel senso vero della parola.

Infatti, gli accorgimenti di aumentare in modo sensibile l'acido oleico per l'adulto, sembrano essere non utili nel bambino e nel ragaz-

zo fino a completa maturazione delle membrane, cioè fino alla maggiore età.

Viene, dunque, da chiedersi quali siano gli intervalli entro i quali sia possibile influenzare la composizione lipidica cellulare.

Abbiamo ragioni per credere che sia errato influenzare la quantità di un solo acido grasso di membrana, soprattutto dopo l'esperienza effettuata osservando l'andamento degli acidi grassi di maggioranza (Palmitico, Linoleico e Arachidonico) nelle piastrine di soggetti depressi e anche con ischemia cardiaca.

Essi si esprimono in modo diverso (11-13) e con una particolare relazione nelle differenti condizioni patologiche e anche all'interno dei due più importanti disordini dell'umore, cioè, la depressione maggiore e il bipolarismo.

Come pensare di compiere interventi correttivi sicuri?

Ecco che l'alimentazione, da sola, accusa un primo momento di difficoltà.

A essa può, comunque e certamente, essere delegato il ruolo di una scelta positiva, quale ad esempio di prevedere un elevato consumo di oleico, quindi di olio extravergine di oliva, nella prevenzione e nel trattamento dietetico della cardiopatia ischemica, soprattutto se si tiene conto che l'assunzione media di olio extravergine di oliva e quindi di acido oleico, nella po-

polazione italiana, è meno della metà di quanto occorrerebbe.

Preferire il consumo di olio extravergine di oliva e monitorare di quanto sia possibile incrementarne la quantità nelle piastrine al fine di ottenere risposte funzionali migliori e adeguate a un corretto esercizio della prevenzione, sarebbe certamente un contributo prezioso, ma non decisivo, alla tutela di una delle condizioni patologiche più diffuse, cioè la cardiopatia ischemica.

Per fare ciò è opportuno stabilire i livelli d'intervallo che, per l'acido oleico, rappresentano il passaggio dalla condizione di normalità a quella patologica.

Se ci limitiamo a questo esempio, dovremo anche considerare come operare per mantenere un adeguato rapporto di sicurezza per il Linoleico e l'Arachidonico.

Lo stesso vale anche nella patologia depressiva, dove le modificazioni dell'Acido Palmitico, Linoleico e Arachidonico richiedono gli stessi accorgimenti e uguale intervento strategico.

La relazione fra matematica, patologia e alimentazione ha, forse, più che incrinato un comune modo di pensare, determinato forti convinimenti di predestinazione nella dinamica di alcuni passaggi che regolano i sistemi biologici.

Poiché non possiamo negare, facendo riferimento al concetto di essenzialità, il rapporto inevitabile

e inequivocabile fra uomo e cibo, ne deriva che è certamente d'obbligo fornire in modo adeguato tutte le sostanze utili e fondamentali all'organismo perché possa disporne.

È difficile capire con precisione quali filtri, tale apporto di nutrienti debba passare, e quali intervalli siano in realtà compatibili con la massima ottimizzazione dell'omeostasi.

Se prendiamo come riferimento gli acidi grassi piastrinici e il Framingham Study, a confronto con la rete neurale realizzata per il rischio e la caratterizzazione della coronaropatia ischemica, è possibile una riflessione.

Il Framingham esprime il rischio a dieci anni di cardiopatia ischemica, tuttavia se dal Framingham si escludono i fattori di rischio previsti, si ottiene una curva rischio dovuto all'età, inferiore al 15%, cioè la curva della normalità di un organismo che invecchia.

Poiché gli acidi grassi piastrinici e in particolare il rapporto Stearico/Oleico, ha fornito il medesimo risultato, sarà possibile pensare che tali acidi grassi siano influenzati dall'alimentazione oltre una misura decisiva (7)?

L'alimentazione è necessaria per fornirli ma non è decisiva per modificarli.

Questo concetto, che potrebbe apparire un po' rivoluzionario, deriva da una valutazione biologica e ma-

tematica della vita umana e animale, e rappresenta il punto di partenza di una nuova dimensione del rapporto cibo-uomo per comprendere se tale rapporto contiene in se i presupposti d'inevitabili meccanismi di ottimizzazione o di aggiustamento, che scavalcano l'alimentazione e vedono altre frontiere da individuare nella regolazione dei sistemi biologici.

Se facciamo ancora una volta riferimento alla distribuzione percentuale degli acidi grassi piastrinici ci rendiamo conto di due principali fenomeni:

1. La somma degli acidi grassi maggiori rappresenta circa il 90% dell'insieme.
2. I pesi fra questi sono ben calibrati.
3. Acido palmitico, Linoleico e Arachidonico rappresentano la maggioranza degli acidi grassi della membrana piastrinica.

La partita si gioca sostanzialmente nello spostamento dell'equilibrio fra questi tre acidi grassi, come ha dimostrato la rete neurale e come si è potuto verificare mettendo in relazione la percentuale di ciascun acido grasso con il peso molecolare e il punto di fusione.

Se assumiamo due momenti di riferimento:

1. Depressione
2. Ischemia

Ci rendiamo conto che emergono due acidi grassi comuni e critici, l'Acido Arachidonico per la de-

pressione e l'Acido Oleico per l'ischemia.

Le relazioni fra questi e gli altri acidi grassi del sistema, costruite dalla rete neurale dimostrano l'esistenza di equilibri all'interno dei quali si gioca l'evento patologico.

La rete neurale, tuttavia, ci ha anche dimostrato che in ciascuna delle due condizioni patologiche è il rapporto, che si stabilisce all'interno di ciascuna delle due triplette di acidi grassi, che governa il sistema di relazioni con la membrana piastrinica nelle sue caratteristiche di viscosità.

Ad esempio, la differente relazione all'interno della tripletta caratterizzante la depressione può modificare la viscosità della membrana piastrinica regolando un maggiore o minore ingresso di serotonina (5, 14, 15), così come il modello matematico ad hoc costruito ci ha dimostrato come il flusso di Acido Arachidonico fra piastrina e cervello rappresenti la condizione che regola anche l'ingresso di serotonina nei neuroni (16, 17).

Se si simulano nella rete gli spostamenti dei valori degli acidi grassi per cercare di condurre il soggetto indagato verso una condizione che fa riferimento alla normalità o al contrario, di patologia, si deve tenere conto che, inevitabilmente, allo spostamento di un acido grasso deve corrispondere lo spostamento di uno o più degli

altri per evidenti ragioni di occupazione dello spazio.

Tali spostamenti dovranno indurre nuovi equilibri per i quali esiste una possibilità di verifica con la rete neurale.

Ebbene gli spostamenti necessari sono multipli e contemporanei per fare sì che la rete riconosca la corretta disposizione del soggetto nell'area patologica o normale.

Questo complesso, inequivocabile, meccanismo di riconoscimento delle triplette e dei loro equilibri da parte della rete neurale, garantisce che sia semplice operare una correzione nutrizionale?

Se dobbiamo pensare che siano proprio le relazioni interne di ciascuna tripletta che regolano la caratterizzazione della condizione di normalità o di patologia, come possiamo pensare che sia facile operare una tale correzione?

Al più si potrà provvedere una sensata regolazione dell'apporto lipidico, oltre a una condizione di perfettibilità, che, comunque, fornisca gli elementi di maggiore criticità.

Conclusioni

Sotto il profilo di alcune delle evidenze esposte si rileva l'opportunità di approfondire gli aspetti del rapporto cibo-uomo al fine di consentire la migliore realizzazione degli equilibri bio-metabolici e

le interazioni fra nutrienti ed espressione genica.

Certamente affrontare il problema nella sua generalità appare complesso e difficile, sarebbe sufficiente comprendere con maggiore chiarezza almeno i rapporti fra cibo e salute rispetto alle patologie che maggiormente affliggono il genere umano.

Quest'approccio va pensato con la realizzazione di modelli matematici che tolgano l'illusione che sia sufficiente operare modificazioni molte volte dettate da mode o suggestioni, nella complessità metabolica dell'organismo a proposito della multifattorialità delle patologie e dei meccanismi di controllo fisiologici.

Bibliografia

1. Cocchi M, Tonello L, Tsaluchidu S, Puri BK. The use of artificial neural networks to study fatty acids in neuropsychiatric disorders. *BMC Psychiatry* 2008; 8 (Suppl 1): S3.
2. Cocchi M, Tonello L, Cappello G. The use of self-organizing maps to study fatty acids in neuropsychiatric disorders. *Annals of General Psychiatry* 2008; 7 (suppl 1): S84.
3. Cocchi M, Tonello L. Bio molecular considerations in Major Depression and Ischemic Cardiovascular Disease. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry* 2010; 10: 97-107.
4. Cocchi M, Tonello L, et al. Platelet oleic acid as ischemic cardiovascular disease marker. *BMJ* 2007, Electronic letter to the editor.
5. Cocchi M, Tonello L, Lercker G. Fatty

- acids, membrane viscosity, serotonin and ischemic heart disease. *Lipids in Health and Disease* 2010; 9: 97.
6. Cocchi M, Tonello L, Cappello G, et al. Membrane platelet fatty acids: biochemical characterisation of the ischemic cardiovascular disease, characteristics of the paediatric age, through an artificial neural network interpretation. *Medical and surgical pediatrics* 2008; 30(1).
 7. Cocchi M, Tonello L, Lercker G Platelet Stearic Acid in different population groups: biochemical and functional hypothesis *Nutr Clin Diet Hosp* 2009; 29: 34-45.
 8. Tholstrup T. Influence of stearic acid on hemostatic risk factors in humans. *Lipids* 2005; 40: 1229-35.
 9. Thijssen MA, Hornstra G, Mensink RP. Stearic, oleic, and linoleic acids have comparable effects on markers of thrombotic tendency in healthy human subjects. *J Nutr* 2005; 135: 2805-11.
 10. Cocchi M, Mordenti AL, Merendi F, et al. Pig platelet fatty acids composition in different lipid treatments. *Progress in Nutrition* 2008; 10: 53-7.
 11. Tonello L, Cocchi M. The Cell Membrane: Is it a Bridge from Psychiatry to Quantum Consciousness? *NeuroQuantology* 2010; 8: 54-60.
 12. Cocchi M, Tonello L, Gabrielli F, Pregnolato M. Depression, osteoporosis, serotonin and cell membrane viscosity between biology and philosophical anthropology. *Annals of General Psychiatry* 2011; 10: 9.
 13. Cocchi M, Gabrielli F, Tonello L, Pregnolato M. The Interactome Hypothesis of Depression. *NeuroQuantology* 2010; 4: 603-13.
 14. Heron DS, Shinitzkyt M, Hershko-witz M, Samuel D. Lipid fluidity markedly modulates the binding of serotonin to mouse brain membranes. *Proc Natl Acad Sci* 1980; 77: 7463-7.
 15. Lee RE. Membrane engineering to rejuvenate the ageing brain. *Can Med Assoc J* 1985; 132: 325-7.
 16. Cocchi M, Tonello L, De Lucia A, Amato P. Platelet and Brain Fatty Acids: a model for the classification of the animals? Part 1. *International Journal of Anthropology* 2009; 24, 69-76.
 17. Cocchi M, Tonello L, De Lucia A, Amato P. Platelet and Brain Fatty Acids: a model for the classification of the animals? Part 2. Platelet and Brain Fatty acid transfer: Hypothesis on Arachidonic Acid and its relationship to Major Depression, *International Journal of Anthropology* 2009; 24, 69-76.