

M. COCCHI, L. TONELLO

Piastrine, acidi grassi, depressione e patologia cardiovascolare ischemica

PROGRESS IN NUTRITION
VOL. 9, N. 2, 94-104, 2007

TITLE

Platelets, fatty acids,
depression and ischemic
cardiovascular disease

KEY WORDS

Platelets, membrane, fatty acids,
arachidonic acid, linoleic acid,
palmitic acid, artificial neural
network

PAROLE CHIAVE

Piastrine, membrana, acidi grassi,
acido arachidonico (AA), acido
linoleico (AL), acido palmitico
(AP) e acido oleico (AO), artificial
neural network

Summary

In our study we have evaluated the theme of the platelet fatty acid composition in 84 subjects with a clinical diagnosis of Major Depression (MD) according to the clinical diagnosis and the Hamilton Rating Scale of Depression (HRSD), 50 subjects with ischemic cardiovascular disease, under coronary catheter, compared with 60 apparently normal people. We have analysed the groups without taking in account therapies, gender and age. The results obtained show the evidence of three fatty acids, Arachidonic Acid (AA), Linoleic Acid (LA), and Palmitic Acid (PA) in a peculiar position with respect to the biochemical characterization of MD, and three fatty acids, Oleic Acid (OA), Linoleic Acid (LA) and Arachidonic Acid (AA) in a peculiar position with respect to the biochemical characterization of Ischemic Heart Disease. These findings in platelets seem to be more specific indicators with respect to red blood cell fatty acids and plasma phospholipid fatty acids.

Riassunto

Nel nostro studio abbiamo valutato la tematica della composizione in acidi grassi delle piastrine in 84 soggetti con diagnosi clinica di Depressione Maggiore in accordo con la Hamilton Rating Scale of Depression (HRSD), in 50 soggetti con cardiopatia vascolare ischemica, sottoposti a cateterismo cardiaco, e in 60 soggetti apparentemente normali. I gruppi sono stati analizzati senza tenere conto di terapie, sesso ed età. I risultati ottenuti dimostrano, rispettivamente per la depressione e la patologia cardiovascolare, l'evidenza di due triplette di acidi grassi, Acido Arachidonico (AA), Acido Linoleico (AL), Acido Palmitico (AP) e Acido Oleico (AO), Acido Linoleico (AL), Acido Arachidonico (AA) in una posizione peculiare rispetto alla caratterizzazione biochimica delle due patologie. Questo reperto, nelle piastrine, sembra essere un eccellente indicatore per la classificazione delle patologie indagate e maggiormente soddisfacente e utile rispetto agli eritrociti ed ai fosfolipidi plasmatici.

DIMORFIPA, Università di
Bologna

Sintesi dalla letteratura internazionale: Depressione

Numerose osservazioni epidemiologiche e dati clinici suggeriscono che variazioni nella composizione in acidi grassi delle membrane cellulari eritrocitarie possano essere correlate con la Depressione Maggiore. In particolare viene riferito di un'alterazione del rapporto Acido Arachidonico (AA)/Acido Eicosapentaenoico (EPA). La composizione in acidi grassi delle membrane cellulari ne determina la fluidità. Le proprietà fisiche dei recettori e degli enzimi, come l'adenilato ciclasi e la fosfolipasi, sono influenzate dalla fluidità delle membrane cellulari e questi effetti hanno rilevanza nella Depressione, in quanto la risposta finale alla stimolazione neurotrasmettitoriale dipende dall'equilibrio di membrana. Infatti, in virtù della presenza di doppi legami nella loro molecola gli acidi grassi omega-3 hanno una struttura ripiegata, occupano un maggior volume e rendono le membrane più fluide. Tale aspetto spiega in parte anche il razionale con cui questi composti avrebbero efficacia come antidepressivi e stabilizzanti dell'umore (1-5). Questo dato si collega inoltre con le teorie neurochimiche della patologia depressiva, che vedono coinvolti diversi sistemi neurotrasmettitoriali; le nuove ricerche potrebbero evidenziare che lo sbilanciamento coinvolge le funzioni re-

ceptoriali e dei secondi messaggeri intracellulari (6). Altri autori hanno trovato correlazioni negative fra il livello eritrocitario di EPA, correlazioni positive fra il rapporto AA/EPA nelle membrane e il punteggio dell'Hamilton Rating Scale, che misura la gravità dei sintomi depressivi. Un'alta proporzione di AA e bassa di EPA nelle membrane cellulari eritrocitarie può portare ad una iperproduzione di eicosanoidi che derivano dai PUFA n6, come le prostaciline, leucotrieni e mediatori dell'infiammazione con aumento dello stress ossidativo (7). Un ulteriore spunto di riflessione è costituito dal problema della depressione ad esordio nell'età avanzata. La depressione ha una prevalenza lifetime del 15% circa e colpisce maggiormente la fascia di età fra i 18 e 29 anni. Henderson et al. (1993), utilizzando i criteri dell'ICD10, hanno riscontrato una prevalenza del 3,3% nella popolazione di età maggiore ai 70 anni. La depressione è 10 volte più frequente nell'anziano portatore di malattie organiche che in quello sano, sebbene non siano stati evidenziati specifici legami biologici tra le patologie. Le malattie internistiche che più frequentemente si complicano con l'esordio di una sintomatologia depressiva sono l'ipo e l'ipertiroidismo, il morbo di Cushing, le infezioni virali, linfomi, carcinomi del pancreas. Anche alcuni farmaci possono scatenare un episodio

depressivo (reserpina, alfa metildopa, clonidina, propanololo, digitale, steroidi, levo-dopa, alcuni antitumorali). Spicca inoltre l'alta prevalenza di depressione in corso di altre malattie neurologiche come l'Alzheimer (tra il 15% ed il 20% dei pazienti con diagnosi di AD presentano un quadro depressivo maggiore, fino al 50% presenta sintomi depressivi di minore gravità), le Demenze vascolari, il Parkinson (il 40-50% dei pazienti affetti da PD presentano una depressione di accompagnamento che non è in relazione alla gravità della compromissione motoria). Da un punto di vista sintomatologico la depressione che insorge in età avanzata è caratterizzata prevalentemente da sintomi somatici o ansiosi, piuttosto che da una marcata flessione del tono dell'umore, da una spiccata apatia, ruminazioni ossessive, disturbi del sonno. Spesso i sintomi di una depressione ad esordio in età avanzata mimano il deterioramento cognitivo tipico della demenza (tanto che si parla di pseudo-demenza depressiva), ponendo grossi problemi di diagnosi differenziale (8). Sebbene non siano ancora note le basi biologiche della depressione nell'anziano, è possibile ipotizzare, data la confusione sintomatologica con i quadri demenziali e l'alta incidenza di depressione maggiore nelle malattie neurodegenerative, che si tratti di una entità nosografica particolare rispetto alla depressione

nell'età adulta e che l'invecchiamento cerebrale costituisca un fattore di vulnerabilità (se non un fattore eziologico).

Le nuove frontiere della ricerca dovranno prendere in considerazione l'aggiunta di omega-3 e di altre sostanze anti-ossidanti nella dieta per il trattamento della depressione. È stato ipotizzato che gli acidi grassi omega 3 abbiano proprietà stabilizzanti dell'umore con un meccanismo simile a quello del Litio e dell'acido Valproico modificando le vie di trasduzione del segnale neuronale. Nella loro azione sui disturbi bipolari, gli omega-3 somigliano molto alla lamotrigina, cioè sembrano avere proprietà stabilizzanti ed antidepressive (9). Studi biochimici hanno rivelato che una somministrazione orale di alte dosi di omega-3 porta alla loro incorporazione nelle membrane. L'aumento della concentrazione di omega-3 nelle membrane sembra sopprimere le vie di trasduzione del segnale associate alla produzione di inositolo-3-fosfato, che è il secondo messaggero associato a numerosi sistemi neurotrasmettitoriali, come quello serotonergico (rec, 5HT₂). Un altro meccanismo proposto è quello di calcio-antagonista, mediante blocco dei canali L per il calcio. Studi su questo effetto ci derivano dalla letteratura cardiologica. Estrapolando i dati sul meccanismo cardiaco al SNC, si può supporre un'aumentata attività della fosfoli-

pasi nel cervello durante le fasi maniacali, con aumentato rilascio di acidi grassi come secondi messaggeri, che innesca una cascata di eventi culminante con la liberazione di calcio dai depositi cellulari (e la conseguente attivazione di proteine chinasi, che attivano a loro volta vari enzimi, fra i quali quelli deputati alla trascrizione genica). Il blocco da parte degli omega-3 dei canali del calcio potrebbe ridurre un processo di trasduzione del segnale iperattivato (antikindling?). Gli omega-3 producono anche un'inibizione diretta della proteina chinasi C (PKC), con un'azione analoga a quella del valproato. Infine gli omega-3 inibiscono la produzione di citochine pro-infiammatorie. L'assunzione concomitante di vitamine antiossidanti (Vit. C ed E) ottimizzerebbe l'effetto degli omega-3, prevenendone l'ossidazione (10). La vitamina E è stata usata a dosi farmacologiche nel trattamento di disturbi come il Parkinson, l'Alzheimer e la discinesia tardiva. Studi clinici hanno mostrato che l'uso della vitamina E porta dei benefici nel trattamento dell'AD, ma che non ha effetti nel ritardare la progressione del Parkinson e della discinesia tardiva (11). Anche la melatonina sembra avere attività di scavenger nei confronti dei radicali idrossilici oltre alle note proprietà di regolazione della funzione gonadica e dei ritmi biologici. Questo dato suggerisce che la

melatonina potrebbe interferire con i processi neurodegenerativi che coinvolgono la formazione di radicali liberi e il rilascio di amminoacidi eccitatori (12).

Sintesi dalla letteratura internazionale: Patologia Cardiovascolare Ischemica

La depressione e le aritmie cardiache sono legate al sistema nervoso autonomo come si è visto nella misurazione della variabilità del battito cardiaco.

La proteina di trasporto della serotonina e le aree promotrici del trasporto di legame della serotonina sono condivise dalle piastrine e dai neuroni cerebrali così da attendersi sia effetti centrali che periferici.

L'attivazione piastrinica è significativamente più elevata fra i pazienti depressi sia in presenza che assenza di malattia cardiaca.

Tutto questo dimostra l'esistenza di una via comune all'evento ischemico sia a livello cerebrale che cardiaco attraverso cui la depressione, più per via psicologica che comportamentale, aumenta la mortalità. Sebbene lo screening di routine per la depressione nelle condizioni di intervento primario sia controverso, l'incidenza e gli effetti della depressione fra i cardio pazienti e i sopravvissuti allo stroke sono argomenti persuasivi per effettuare uno screening fra questi gruppi.

Mentre la depressione post-MI è stata ben documentata, la depressione come fattore di rischio antecedente di CHD rimane controversa. Alcuni studi hanno trovato una correlazione positiva tra depressione e lo sviluppo di CHD nelle sole donne, ma altri studi hanno trovato che la depressione era associata con un aumento del rischio di CHD negli uomini. Variabili confluenti come funzioni fisiche, ostilità, ansietà e somatizzazione comportano l'evidenza di una possibile relazione tra causa ed effetto. I parametri, i sintomi della depressione come la fatica, la mancanza di interesse nelle attività, l'aumento o la perdita di appetito, il ritardo o l'agitazione psicomotorio, le turbe di concentrazione, la bassa auto-stima, lo stato d'animo depresso, e i ricorrenti tentativi di suicidio, possono essere essi stessi precursori di CHD.

La via eziopatogenetica più accreditata sull'effetto depressione nella promozione dello stroke e della malattia cardiaca sembra essere la seguente:

Depressione → aumento degli effetti neuromorali cardiotossici dello stress emozionale.

Depressione → innalzamento del → cortisolo → amplificazione dell'effetto cardiotossico delle catecolamine → accelerazione dell'aterosclerosi.

La depressione e le aritmie cardiache sono legate al sistema nervoso

autonomo come si è visto nella misurazione della variabilità del battito cardiaco.

Per le note ed esaustive ricerche sviluppate sul rapporto Depressione e Patologia Cardiovascolare Ischemica e per il coinvolgimento delle piastrine nel determinismo di questa ultima, abbiamo ritenuto di investigare, sempre nelle piastrine, il profilo degli acidi grassi al fine di determinare se, anche in questo caso, gli acidi grassi piastrinici si rivelano buoni indicatori della patologia ischemica (13-26).

Una vasta ricerca scientifica ha affrontato lo studio degli acidi grassi valutati in più frazioni bio-umorali dell'organismo umano (fosfolipidi plasmatici, esteri del colesterolo, eritrociti, ecc.) al fine di individuare il coinvolgimento delle diverse componenti acidiche, in particolare di quelle sature, sul determinismo del fenomeno atero-genetico e di quegli aspetti della emo-coagulazione che inducono il rischio trombo-genetico (27-38).

Depressione e Patologia Cardiovascolare

Relazioni dirette

Le persone depresse hanno elevati e persistenti livelli di cortisolo ematico (il cortisolo è il principale ormone steroideo circolante associato con la risposta allo stress). La psi-

copatologia dello stress cerebrale nella depressione è mostrata nella figura 1.

Normalmente questo sistema è regolato a ritroso, ma nei pazienti depressi questo feedback negativo fallisce. La cronicità di questo errato meccanismo può condurre ad aumentata pressione sanguigna e aumentato ritmo cardiaco, immunosoppressione cronica, aumentata lipolisi e gluconeogenesi, inibizione della crescita e del sistema riproduttivo, cattiva utilizzazione di ossigeno e nutrienti dal sistema nervoso centrale, così come inadeguata o cattiva adattabilità delle vie neurali/ormonali.

La risposta allo stress può anche indurre attivazione del sistema della risposta infiammatoria. Studi fisiologici e neuropsichiatrici nei ratti rivelano le conseguenze di questa attivazione. Le citochine proinfiammatorie (interleuchina IL-1 e IL-6), e il TNF possono travasare nella area del cervello che regola il ritmo dell'umore e del cuore. L'iperattività di queste citochine è accompagnata da cambi nel tono del sistema nervoso simpatico, il quale risulta in una diminuzione della variabilità del ritmo cardiaco (HRV). Le citochine proinfiammatorie hanno anche maggiori effetti sul sistema serotoninergico (5-HT). Una ridotta disponibilità della 5-HT facilita l'insorgere della sintomatologia depressiva e dell'occlusione delle arterie coronariche; questa situa-

zione regolata dalla serotonina, rappresenta la via che porta alla aggregazione piastrinica, alla fibrinolisi e alla costrizione delle arterie coronariche. È ormai documentato che modificazioni degli acidi grassi polinsaturi sono coinvolte nella fisiopatologia della depressione maggiore e della aritmia ventricolare (Figg. 1, 2).

Relazioni indirette

Le emozioni negative possono anche colpire indirettamente i pazienti con CHD sebbene in associazione con fattori di rischio tradizionali come il fumo, l'eccessiva consumazione di alcolici, un elevato indice di massa corporea e ridotta attività fisica. Questa scelta di stile di vita negativo può essere inoltre la causa di uno stato emotivo negativo come la depressione. Le emozioni possono anche influenzare la patologia CHD.

Secondo The Clinician's Handbook of Preventive Service, tra il 5% e il 10% dei pazienti in terapia primaria e tra il 10% e 14% dei pazienti ospedalizzati vanno incontro a depressione. Benché i ricercatori abbiano dimostrato che oltre il 50% delle persone depresse viste in prima visita non siano diagnosticate per questo disordine, la United States Preventive Services Task Force non suggerisce di norma uno screening di routine alla prima visita dei pazienti per la depressione. Comunque raccomandano di avere un

Figura 1 - Relazione fra Depressione Maggiore e patologia cardiovascolare

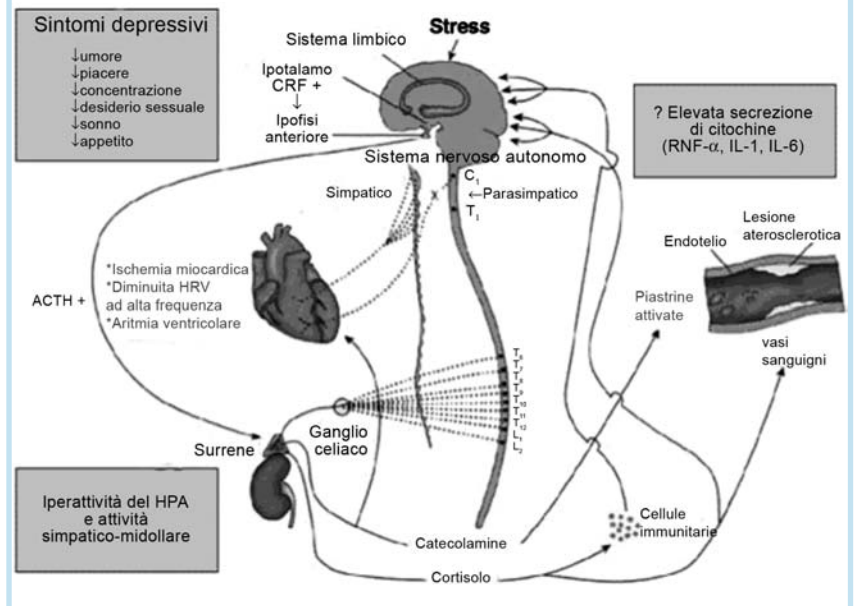
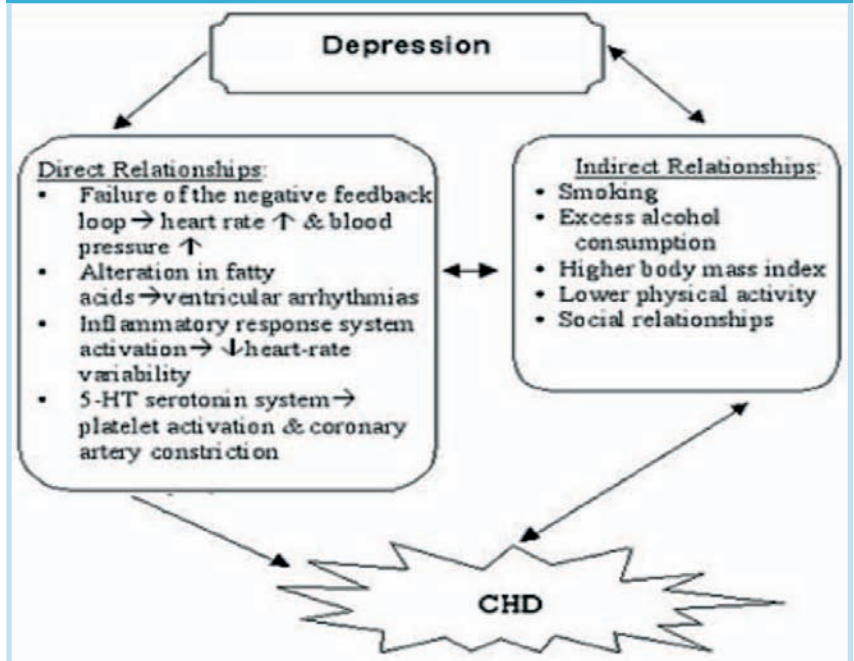


Figura 2 - Schema delle relazioni dirette e indirette fra depressione e patologia vascolare ischemica



“alto indice di dubbio” per individui con malessere cronico o co-morboso come la CHD. L'Agency for Health Care Policy and Research Depression Guideline Panel elencano i seguenti fattori come fattori di rischio per la depressione:

1. Episodi precedenti di depressione;
2. Storia familiare di disordini depressivi;
3. Tentato suicidio;
4. Sesso femminile;
5. Periodo postpartum;
6. Comorbidità medica;
7. Mancanza di supporto sociale;
8. Eventi stressanti della vita;
9. Storia personale di abusi sessuali;
10. Abuso di sostanze.

La depressione come fattore rischio per lo sviluppo di CHD è un focus emergente di ricerche multidisciplinari e ha implicazioni significative nella pratica medica. La comorbidità delle malattie cardiache e della depressione post-MI è ben documentata, ed è noto che la depressione aumenta il rischio di eventi cardiaci avversi in presenza di CHD. Queste condizioni possono essere riconducibili ai seguenti meccanismi fisiologici nei pazienti depressi:

1. Diminuita HRV, un fattore di rischio noto per l'improvvisa morte cardiaca;
2. Elevazione delle catecolamine plasmatiche;
3. Aumentate catecolamine, le quali provocano aritmia e improvvisa morte;

4. Attivazione delle piastrine e dei processi infiammatori associati, che possono aumentare il rischio di CHD.

Lo screening per la depressione è poco costoso ed efficiente. Aggiungendo lo screening per la depressione ai correnti protocolli di screening per i fattori tradizionali di rischio si può fornire una opportunità al personale specializzato per intervenire positivamente sulla riduzione dei rischi cardiovascolari e promuovere il benessere.

Fra i fattori che legano la depressione alla patologia cardiovascolare si evidenzia il fenomeno dell'attivazione piastrinica e l'attività della serotonina.

La seguente sintesi dalla letteratura internazionale rinforza la nostra scelta di avere perseguito la ricerca sulle piastrine, indagando, fortunatamente per primi, gli acidi grassi che le caratterizzano in rapporto alla depressione e alla patologia cardiovascolare.

Plausibilità biologica del ruolo delle piastrine fra depressione e patologia cardiovascolare.

È noto che le piastrine posseggono capacità metaboliche di sintesi degli acidi grassi e posseggono i recettori dei neurotrasmettitori. Queste caratteristiche rendono la piastrina, nella considerazione di molti ricercatori, un elemento affine al neurone. Con semplificazione scientifica un “frammento di cervello circolante” e differiscono so-

stanzialmente dagli eritrociti (39). Le piastrine svolgono un ruolo importante non solo nell'emostasi ma anche nella fisiopatologia della malattia coronarica ischemica. Risultati recenti suggeriscono che le piastrine sono condizionate da diversi agenti di stress, inclusi quelli psicologici e che le piastrine offrono un rilevante vantaggio nella comprensione della neurofisiologia di vari disordini psichiatrici.

Sono descritte ricerche relative all'uso delle piastrine come terreno di indagine sui rapporti fra stress e patologia cardiovascolare oltre che nella ricerca psicofarmacologica. Ci sono evidenze per proporre le piastrine circolanti come modello di neuroni bio-aminergici. Vi sono molte similitudini fra piastrine e neuroni relativamente al metabolismo della serotonina, ed è possibile estendere questo modello di ricerca ad altri neurotrasmettitori quali la dopamina, il GABA, il glutammato ecc.

La ragione di tali similitudini può essere riconducibile alla comune origine embriogenetica delle due differenti cellule. Alcune modificazioni delle funzioni piastriniche sono state osservate nelle sindromi psichiatriche e il legame fra patologia coronarica, stress e funzione piastrinica è suggestivo per future ricerche.

Altri studi potrebbero guardare agli eventi trombotici come lo stroke e la demenza vascolare e la loro asso-

ciazione ad agenti di stress utilizzando le piastrine come mezzo di ricerca o esaminare l'associazione di certi fattori di rischio di cardiopatia ischemica, con certi tratti della personalità, usando le piastrine come chiave variabile (40).

La comparazione delle proprietà delle piastrine umane e dei sinaptosomi serotoninergici può essere utile come modello per lo studio del trasporto, del metabolismo e del rilascio della serotonina da parte dei neuroni serotoninergici del sistema nervoso centrale (41).

Una marcata riduzione dei livelli di serotonina è stata trovata in pazienti con disordine depressive maggiore ma non nei disordini distimici. Queste modificazioni possono rappresentare modificazioni biochimiche suggestive di disordini depressivi maggiori e non possono essere attribuite al trattamento antidepressivo cronico (42).

La riduzione dei livelli di serotonina nei pazienti depressi potrebbe essere riconducibile alla loro distinzione psicobiologica, che coinvolge un anormale metabolismo delle amine biogeniche nel cervello (43).

L'identificazione di markers periferici per le patologie psichiatriche è importante se si desidera operare un miglioramento nella diagnosi e nel trattamento delle patologie.

La risposta del calcio intracellulare piastrinico conseguente a stimolazione neurotrasmettitoriale è stata usata come marker periferico della

patologia psichiatrica. Vi è evidenza sulla opportunità di estendere l'uso delle piastrine come marker periferico.

I pazienti depressi dimostrano una elevazione dell'attivazione basale piastrinica al confronto con soggetti normali e, un'elevata suscettibilità all'attivazione piastrinica potrebbe essere il meccanismo che rende la depressione un significativo fattore di rischio per la patologia cardiovascolare e cerebro-vascolare (44, 45).

Acidi grassi diversi oltre gli omega 3 possono interagire con il metabolismo degli eicosanoidi ed influenzare la funzione piastrinica. C'è evidenza, per esempio, che diete ricche in acidi grassi insaturi come l'acido linoleico ed oleico possano ridurre la tendenza alla trombosi rimpiazzando l'acido arachidonico nei fosfolipidi piastrinici, diminuendo la produzione, *in vitro*, dei trombossani A2 e l'aggregazione piastrinica. Comunque c'è scarsa evidenza che la funzione piastrinica, *in vivo*, sia condizionata da queste diete (46).

Vi sono risultati che dimostrano che l'acido Linoleico della dieta non aumenta il livello di acido Arachidonico nel plasma e nelle piastrine oltre a non contribuire in modo persistente alla biosintesi prostaglandinica che è incrementata dall'assunzione di acido arachidonico con la dieta occidentale (47).

Un'elevata assunzione di acido Linoleico può essere ritenuta protetti-

va contro lo stroke ischemico, possibilmente attraverso un potenziale meccanismo di diminuzione della pressione arteriosa, di riduzione dell'aggregazione piastrinica e di aumentata deformabilità degli eritrociti (48).

L'acido oleico è stato dimostrato essere un potente inibitore dell'aggregazione piastrinica PAF indotta e delle secrezioni di serotonina. Conseguentemente, al fine di capire il meccanismo molecolare di azione dell'acido oleico sono stati ricercati gli effetti di questo acido grasso libero su molti eventi biochimici associati con l'aggregazione piastrinica indotta dal PAF. La diminuzione del livello di [32P]PIP e di [32P]PIP2 determinata dall'acido oleico è stata associata con una inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dal PAF. Questi risultati suggeriscono che l'inibizione della risposta del PAF da parte dell'acido oleico possa essere una delle tappe nella trasduzione del segnale.

Molti rapporti della letteratura suggeriscono che l'olio di oliva può inibire la funzione piastrinica. Questo possibile effetto è di interesse per due ragioni: può contribuire al ruolo apparentemente anti aterogenetico dell'olio di oliva e può invalidare l'uso dell'olio di oliva come placebo inerte negli studi sulla funzione piastrinica (49).

Dopo la supplementazione con olio di oliva l'aggregazione piastrinica ed il rilascio del trombossano A2 erano

diminuiti, il contenuto di acido oleico era aumentato considerevolmente, e il contenuto di acido arachidonico era diminuito significativamente. Questi dati suggeriscono che un eccesso di acido oleico spiazza l'incorporazione dell'acido Arachidonico nei fosfolipidi piastrinici. Si conclude che la supplementazione di olio di oliva esercita un effetto inibitore su vari aspetti della funzione piastrinica, "un effetto che può ridurre il rischio di patologia cardiaca, sebbene anche l'assunzione di pesce può esercitare effetto protettivo" (50).

Vi è rilevanza di un effetto negativo di bassi livelli plasmatici di acido linoleico nella prognosi a lungo termine dopo infarto miocardico (51). Gli acidi grassi polinsaturi e principalmente l'acido linoleico possono avere un effetto sostanzialmente cardioprotettivo che si riflette sulla mortalità. La qualità dei lipidi dietetici sembra più importante della quantità nella riduzione della mortalità cardiovascolare nell'uomo (52-54).

Il disegno sperimentale ed i risultati saranno oggetto di una successiva pubblicazione.

Conclusioni

L'evidenza sperimentale ottenuta conferma che è possibile, attraverso l'analisi degli acidi grassi delle piastrine, confermare la diagnosi di Patologia Cardiovascolare Ischemica.

La chiara suddivisione fra popolazione normale e patologica ci consente di supporre che qualunque individuo presenti un profilo di acidi grassi piastrinici tale da collocarlo nell'area degli individui patologici, possa essere considerato ad alto rischio di patologia cardiovascolare ischemica.

La conferma del ruolo dominante e determinante di AO, AL ed AA, trova ampio riscontro nella letteratura internazionale in riferimento al determinismo della Patologia Cardiovascolare Ischemica. Sono note infatti le molteplici attività dell'AO e dell'AL nelle diverse funzioni che regolano il comportamento piastrinico nonché il ruolo dell'AA sul fenomeno dell'aggregazione piastrinica. Nella sperimentazione condotta è risultato evidente come venga meno l'effetto protettivo dell'AO e AL e come conseguentemente l'AA possa esercitare eventuali influenze negative sull'omeostasi funzionale della piastrina. E' opinione degli autori, anche in base alle molteplici valutazioni che sono state effettuate in altre ricerche su diversi gruppi di popolazioni, relativamente al profilo degli acidi grassi delle piastrine, che le condizioni individuate nella patologia cardiovascolare ischemica siano più riconducibili ad una espressione genetica che a significative influenze del modello alimentare. Rimane tuttavia chiaro e confermato che un comportamento alimentare che privilegi l'uso sistematico di olio

di oliva e del suo patrimonio anti-ossidante possa risultare efficace nel controllo positivo dei fattori di rischio individuati quantomeno in tutti quegli individui che nella SOM trovano un collocamento più vicino alla normalità o comunque borderline.

Sommario delle conclusioni: Depressione e Patologia Cardiovascolare Ischemica

- La rete Neurale Artificiale può esprimere diagnosi di Depressione Maggiore usando il C16:0, il C18:2 e il C20:4 nelle piastrine.
- La rete Neurale Artificiale può esprimere diagnosi di Ischemia usando il C18:1, il C18:2 e il C20:4 nelle piastrine. Il C18:1 ed il C18:2 sembrano essere i migliori bio markers.
- Bassi livelli di C18:1 nelle piastrine sembrano governare il mondo dell'ischemia legato alla depressione.
- Congettura: sembrano esserci due differenti tipi di depressione: "Classica" e "Ischemia Indotta".
- (Ipotesi): Un modello relativo al turnover del C20:4 nel Cervello e nelle Piastrine è stato proposto. Le piastrine cedono e prendono C20:4 a/dal Cervello.
- (Congettura): La depressione sembra essere supportata da un sovraccarico piastrinico di C20:4. Per le caratteristiche della satura-

zione, la piastrina collocherebbe la Depressione in un'area patologica a se stante, confermando un suo scollamento dall'età dell'individuo e confermando l'ipotesi di un errore metabolico.

- Gli acidi grassi omega 3 sembrano essere indifferenti nella valutazione piastrinica degli acidi grassi rispetto ai parametri individuati dalla rete neurale per la classificazione dei casi patologici anche se l'acido docosaesaenoico nella depressione risulta significativamente più basso rispetto ai normali.
- Dal confronto e dall'andamento dei vari indici di saturazione degli acidi grassi, si evince un progressivo livello di saturazione all'aumentare dell'età. Il comportamento dei bambini è completamente diverso da tutti gli altri casi, questo dipende dal fatto che la saturazione degli acidi grassi del bambino è estremamente elevata. Avendo verificato che la piastrina dei bambini presenta circa 12 punti percentuali in più di acido stearico rispetto a tutta la popolazione indagata, la nostra ipotesi di lavoro è che l'acido stearico e l'elevata saturazione proteggano la piastrina da fenomeni inducenti attivazione della stessa (come peraltro la letteratura riferisce relativamente alle attività dell'Acido Stearico).
- Il confronto dei casi da noi studiati relativamente al rischio cardiovascolare, sembra essere in ac-

cordo con i fattori di rischio per l'età, individuati dallo studio Framingham.

- E' ipotizzabile che, alla luce dei risultati, la piastrina, sul versante del rischio cardiovascolare ischemico, possa essere ritenuta un marcatore biologico dell'età, confermando che il rischio maggiore, come rilevato dal Questionario Framingham, sia appunto l'età dell'individuo.
- La piastrina si rivelerebbe, inoltre, un elemento determinante per la valutazione dei fenomeni di rischio legati all'età, nonché un marcatore biologico di altissima espressione e significatività.

Bibliografia

1. Peet M., Murphy B., Shay J., Horrobin D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 315-319.
2. Sperling R.I., Benincaso A.I., Knoell C.T., Larkin J.K., Austen K.F., Robinson D.R. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *J Clin Invest* 1993; 91: 651-660.
3. Medini L., Colli S., Mosconi C., Tremoli E., Galli C. Diets rich in n-9, n-6, n-3 fatty acid differentially affect the generation of inositol phosphates and of thromboxane by stimulated platelet in the rabbit. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: 129-133.
4. Barton P.G., Gunstone F.D. Hydrocarbon chain packing and molecular motion in phospholipid bilayer formed from unsaturated lecithins. *J Biol*

Chem 1975; 250: 4470-4476.

5. Burre J.M., Bonncil M., Clement M. et al. Function of dietary polyunsaturated fatty acids in the nervous system. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1993; 48: 5-15.
6. Cassano G.B., Pancheri P., Pavan L., Pazzagli A., Ravizza L., Rossi R., Smeraldi E., Volterra V. Trattato italiano di psichiatria. Masson 1999; vol 2: 1853.
7. Adams P.B., Lawson S., Sanigorski A., Sinclair A.J. Arachidonic acid to eicosapenaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids* 1996; Vol 31, Suppl: 157-161.
8. Akiskal HS: "Mood disturbances", in *Medical Basis of Psychiatry*, ed.2, edito da G Winokur e P Clayton. Philadelphia, WB Saunders Company, 1994, pp.365-379
9. Castrogiovanni P, Mantovani A, Soreca I, Cocchi M. Nutrition and brain: strategic nourishment, oxidative stress and neuropsychiatric disorders, *Italian Journal of Psychopathology*, Vol. 8, September 2002, Issue 3
10. Stoll A.L., Locke C.A., Marangell L.B., Severus W.E. Omega-3 fatty acids and bipolar disorder: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 50(5-6): 329-337.
11. Vatassery G.T., Bauer T., Dysken M. High doses of vitamin E in the treatment of disorders of the central nervous system in the aged. *Am J Clin Nutr* 1999 Nov; 70(5): 793-801.
12. Lipartiti M., Franceschini D., Zanoni R., Gusella M., Giusti P., Cagnoli C.M., Kharlamov A., Manev H. Neuroprotective effects of melatonin. *Adv Exp Med Biol* 1996; 398: 315-321.
13. Cocchi M., Tonello L., et al. (2006) *Biochemical Markers in Major Depression as interface between Neuronal Network and Artificial Neural Network*. *Journal of Biological Research*, in press;
14. Frasure-Smith N., Lespérance F., Grand G., et al. Depression and health

- care costs during the first year following myocardial infarction. *J Psychosom Res.* 2000; 48: 471-478;
15. Frasure-Smith N., Lespérance F., Juneau M. Gender, depression, and one-year prognosis after myocardial infarction. *Psychosom Med.* 1999; 61: 26-37;
 16. Frasure-Smith N., Lespérance F., Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 1995; 91: 999-1005;
 17. Frasure-Smith N., Lespérance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA.* 1993; 270: 1819-1825;
 18. Frasure-Smith N., Lespérance F. Depression—a cardiac risk factor in search of a treatment. *JAMA.* 2003; 289: 3171-3173;
 19. Ahto M., Isoaho R., Puolijoki H., et al. Coronary heart disease and depression in the elderly—a population-based study. *Fam Pract.* 1997; 14: 436-445;
 20. Alexopoulos G.S., Meyers B.S., Young R.C., et al. Vascular depression hypothesis. *Arch Gen Psychiatry.* 1997; 54: 915-922;
 21. Alvarez W. Jr, Pickworth K.K. Safety of antidepressant drugs in the patient with cardiac disease: a review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2003; 23: 754-771
 22. American Psychiatric Association Task Force on DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000: 349-352;
 23. Appels A., Bar F.W., Bar J., et al. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosom Med.* 2000; 62: 601-605
 24. Ariyo A.A., Haan M., Tangen C.M. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation.* 2000; 102: 1773-1779;
 25. Bairey-Merz C.N., Sabramian R. Efficacy of psychosocial interventions and stress management for reduction of coronary artery disease events. *Prev Cardiol.* 1999; 1: 17-22;
 26. Barefoot J.C., Helms M.J., Mark D.B., et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1996; 78: 613-617;
 27. Renaud S.: Dietary fats and arterial thrombosis, *Thromb Res*, 1974; 4: suppl 1: 25-35;
 28. Marckmann P, Sandstrom B, Jespersen J.: Effects of total fat content and fatty acid composition in diet on factor VII coagulant activity and blood lipids, *Atherosclerosis*, Jan;80:227-33. 1990.
 29. Kwon JS, Snook JT, Wardlaw GM, Hwang DH.: Effects of diets high in saturated fatty acids, canola oil, or safflower oil on platelet function, thromboxane B2 formation, and fatty acid composition of platelet phospholipids, *Am J Clin Nutr.*, Aug;54:351-8. 1991.
 30. Thaulow E, Erikssen J, Sandvik L, Stormorken H, Cohn PF: Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently healthy men, *Circulation*, Aug;84:613-7. 1991.
 31. Renaud S, Dumont E, Godsey F, Supplisson A, Thevenon C. Platelet Schoene NW, Allman MA, Dougherty RM, Iacono JM.: Dissimilar responses of platelets to dietary stearic and palmitic acids, *Am J Clin Nutr.*, 60:1059S. 1994.
 32. Hornstra G, Kester A.D.: Effect of the dietary fat type on arterial thrombosis tendency: systematic studies with a rat model, *Atherosclerosis*, May;131: 25-33. 1997.
 33. Hunter KA, Crosbie LC, Weir A, Miller GJ, Dutta-Roy AK.: A residential study comparing the effects of diets rich in stearic acid, oleic acid, and linoleic acid on fasting blood lipids, hemostatic variables and platelets in young healthy men, *J Nutr Biochem.*, 11:408-16. 2000.
 34. Hunter KA, Crosbie LC, Horgan GW, Miller GJ, Dutta-Roy AK.: Effect of diets rich in oleic acid, stearic acid and linoleic acid on postprandial haemostatic factors in young healthy men, *Br J Nutr.*, Aug, 86(2):207-15. 2001.
 35. Yli-Jama P, Meyer H.E., Ringstad J., Pedersen J.I.: Serum free fatty acid pattern and risk of myocardial infarction: a case-control study, *Journal of Internal Medicine*, 251 (1), 19-28. 2002.
 36. German J.B. and Dillard C.J.: Saturated fats: what dietary intake?, *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 80, No. 3, 550-559, September 2004.
 37. Thijssen M.A. and Mensink R.P.: Small differences in the effects of stearic acid, oleic acid, and linoleic acid on the serum lipoprotein profile of humans, *Am J Clin Nut*, 82:510-6; 2005.
 38. Thijssen M.A., Hornstra G., and Mensink R. P.: Stearic, Oleic, and Linoleic Acids Have Comparable Effects on Markers of Thrombotic Tendency in Healthy Human Subjects, *J. Nutr.*, 135: 2805-2811, 2005.
 39. Thompson P: Platelet and erythrocyte membrane and fluidity changes in alcohol dependent patients undergoing acute withdrawal, *Alcohol and Alcoholism*, Vol 34, N° 3, pp.349-354, 1999
 40. Alvaro Camacho, MD and Joel E. Dimsdale, MD.: Platelets and Psychiatry: Lessons Learned From Old and New Studies, *Psychosomatic Medicine* 62:326-336 (2000)
 41. Sthal S. M.: The human platelet. A diagnostic and research tool for the study of biogenic amines in psychiatric and neurologic disorders, *Arch Gen Psychiatry.* 1977 May;34(5):509-16
 42. Kim H. L, Plaisant O, Leboyer M, Gay C, Kamal L, Devynck MA.: Reduction of platelet serotonin in major

- depression (endogenous depression), *C R Seances Acad Sci III*. 1982 Nov 22;295(10):619-22
43. Takahashi S.: Reduction of blood platelet serotonin levels in manic and depressed patients, *Folia Psychiatr Neurol Jpn*. 1976;30(4):475-86
 44. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, Marzec U, Harker LA and Nemeroff CB.: Exaggerated platelet reactivity in major depression, *Am J Psychiatry* 1996;153:1313-1317
 45. Plein H, Berk M.: The platelet as a peripheral marker in psychiatric illness, *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental Volume 16, Issue 3, Pages 229 – 236* Published Online: 25 Apr 2001
 46. Kris-Etherton P. M, Vikkie M, Janice A. D.: Effects of dietary stearic acid on plasma lipids and thrombosis, *Nutrition Today*, June, 93
 47. Adama O, Wolfram G, Zöllner N.: Influence of Dietary Linoleic Acid Intake with Different Fat Intakes on Arachidonic Acid Concentrations in Plasma and Platelet Lipids and Eicosanoid Biosynthesis in Female Volunteers, *Annals of Nutrition & Metabolism* 2003;47:31-36
 48. Iso, Hiroyasu MD; Sato, Shinichi MD; Umemura, Utako PhD; Kudo, Minako; Koike, Kazuko PhD; Kitamura, Akihiko MD; Imano, Hironori MD; Okamura, Tomonori MD; Naito, Yoshihiko MD; Shimamoto, Takashi MD: Linoleic Acid, Other Fatty Acids, and the Risk of Stroke, *Stroke*, 33(8):2086-2093, August 2002.
 49. Nunez, J Randon, C Gandhi, A Siafaka-Kapadai, MS Olson and DJ Hanaan: The inhibition of platelet-activating factor-induced platelet activation by oleic acid is associated with a decrease in polyphosphoinositide metabolism
 50. Barradas MA et al.: The Effect of Olive Oil Supplementation on Human Platelet Function, Serum Cholesterol-Related Variables and Plasma Fibrinogen Concentrations: A Pilot Study, *Nutrition Research* 10(4):403-411 (Apr 1990)
 51. Valek J, Hammer J, Kohout M, Grafnetter D, Vondra K, Topinka V.: Serum linoleic acid and cardiovascular death in postinfarction middle-aged men. *Atherosclerosis*. 1985 Jan; 54(1): 111-8.
 52. Laaksonen DE, Nyssonen K, Niskanen L, Rissanen TH, Salonen JT.: Prediction of cardiovascular mortality in middle-aged men by dietary and serum linoleic and polyunsaturated fatty acids. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 24;165(2):193-9.
 53. Simpson H C R, Barker K, Carter R D, Cassels E, and Mann J I: Low dietary intake of linoleic acid predisposes to myocardial infarction, *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 September 11; 285(6343): 683-684.
 54. Kelly F D, Sinclair A J, Mann N J, Turner A H, Raffin F L, Blandford M V and Pike M J.: Short-term diets enriched in stearic or palmitic acids do not alter plasma lipids, platelet aggregation or platelet activation status, *European Journal of Clinical Nutrition* (2002) 56, 490-499.