

C. GALLI<sup>1</sup>, P. RISÉ<sup>1</sup>,  
M. SCAVINI<sup>2</sup>

## Gli acidi grassi Omega 3 dall'infanzia alla vecchiaia. Ruolo dell'alimentazione e della supplementazione

PROGRESS IN NUTRITION  
VOL. 12, N. 2, 167-171, 2010

### TITLE

Omega 3 Fatty Acids from infancy to ageing. Role of nutrition and supplementation

### KEY WORDS

Long Chain Polyunsaturated Omega 3 Fatty Acids (LC-PUFA Omega 3), EPA-Eicosapentaenoic Acid (20:5 n-3), DHA-Docosahexaenoic Acid (22:6 n-3), milk with Omega 3 fatty acids, studies in healthy subjects, blood levels of Omega 3 fatty acids

### PAROLE CHIAVE

Acidi Grassi Polinsaturi a Lunga Catena Omega 3 (AGP-LC Omega 3), EPA-Acido Eicosapentaenoico (20:5 n-3), DHA-Acido Docosaesaenoico (22:6 n-3), latte con acidi grassi Omega 3, studi in soggetti sani, livelli ematici di Omega 3

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano

<sup>2</sup>Istituto Scientifico S. Raffaele, Milano

Indirizzo per la corrispondenza:  
Prof. Claudio Galli

Dipartimento di Scienze Farmacologiche  
Università di Milano  
Via Balzaretti 9 - 20133 Milano  
Tel. 02 5031 8309 - Fax 02 5031 8284  
E-mail: claudio.galli@unimi.it

### Summary

Long Chain Poly Unsaturated Fatty Acids (LC PUFA) Omega 3, EPA and DHA, play essential roles in modulating important functions in biological systems (e.g. Cardiovascular, Nervous, etc), and must be provided by the diet since they cannot be synthesized in animals. Their levels in the circulation change in the various life phases: high in the neonate, somewhat reduced in infants, they rise in adults and are reduced again in aged subjects. There are also significant differences in levels of these FA between populations with different dietary habits. Their limited supply by conventional diets, with the exception of fish, results in low intakes, and the use of Omega 3 containing food preparations, pleasant to the consumer and allowing efficient absorption, is required. Milk is an optimal vehicle of nutrients and of fats, present in micelles. Studies in healthy subjects consuming the Omega 3 Plus<sup>®</sup> Milk, with EPA and DHA, show that consumption of this type of milk, even for few weeks results in appreciable increments of blood levels of these FA. This dietary approach therefore represents a valid strategy aimed to reach optimal and recommended intakes of these very "precious" FA, also in subjects who do not consume fish.

### Riassunto

Gli Acidi Grassi Polinsaturi a Lunga Catena (AGP-LC) Omega 3, EPA e DHA, svolgono ruoli essenziali nel modulare importanti funzioni nei sistemi biologici (es Cardiovascolare, Nervoso, ecc), e devono essere assunti con l'alimentazione, non venendo sintetizzati negli organismi animali. I loro livelli in circolo, cambiano nelle varie fasi della vita: elevati nel neonato, alquanto ridotti nell'infanzia, risalgono di nuovo nell'adulto per ridiscendere nell'anziano. Vi sono inoltre notevoli differenze nei livelli di tali acidi grassi tra popolazioni con diverse abitudini dietetiche. La limitatezza delle fonti alimentari (tranne il pesce), comporta bassi livelli medi di assunzione e richiede l'utilizzo di integrazioni con Omega 3 gradite al consumatore e che permettano un efficiente assorbimento. Il latte é un ottimo veicolo di nutrienti e lipidi, presenti in forma di micelle. Studi in soggetti sani con Latte Omega 3 Plus<sup>®</sup>, con EPA e DHA, dimostrano che il consumo di tale alimento, anche per poche settimane,

comporta un apprezzabile aumento dei livelli ematici di tali composti. Tale approccio alimentare costituisce una strategia valida per assicurare l'apporto ottimale raccomandato di tali acidi grassi molto "preziosi" anche in soggetti non consumatori di pesce.

## Introduzione

L'importanza degli Acidi Grassi Polinsaturi Omega 3 nei sistemi biologici complessi, è documentata da una assai ampia letteratura, fondata su studi che si estendono da modelli cellulari, ad animali e soprattutto all'uomo (1, 2). In particolare gli acidi grassi Omega 3 a Lunga Catena (AGP-LC), Eicosapentaenoico (EPA, 22:5 n-3) e Docosaesaenoico (DHA, 22:6 n-3), svolgono un ruolo di primaria importanza nel mondo animale e in particolare nell'uomo, per tutta l'esistenza, dalla nascita fino alla vecchiaia. In sintesi, la "peculiarità" biologica di tali composti può essere così riassunta:

a. sono presenti, come tutti gli AGP LC, anche della serie Omega 6, quali l'acido arachidonico (AA, 20:4 n-6), solo nel mondo animale, e la loro presenza è dipendente esclusivamente dalla dieta, venendo forniti o come precursori, gli AGP a 18 C Acido Linoleico (LA) e Alfa Linolenico (ALA), i classici AG Essenziali (AGE) sintetizzati nel mondo vegetale, o come composti prefor-

mati tramite il consumo di grassi di origine animale.

b. Gli AGP-LC Omega 3 LC, soprattutto il DHA, non sono biosintetizzabili in modo efficiente a partire dal precursore ALA, sintetizzato nel mondo vegetale, come dimostrato da studi nell'uomo. Tuttavia tale processo è più efficiente nella donna, fino alla insorgenza della menopausa, in quanto le ultime tappe coinvolte nella sintesi di DHA vengono attivate tramite i PPAR (Peroxisomal Proliferator Activating Receptors) da parte degli estrogeni (3).

c. Gli AGP-LC Omega 3 originano nel mondo acquatico e marino, venendo poi trasferiti attraverso la catena alimentare agli animali terrestri. Nell'uomo in particolare vengono incorporati fin dalle fasi del rapido sviluppo perinatale (vita fetale e neonatale) prevalentemente in lipidi di membrana di cellule funzionalmente specializzate, in importanti organi e sistemi (es sinapsi nel Sistema Nervoso Centrale, cardiomiociti a livello cardiaco, cellule immunitarie). Nelle cellule eccitabili (neuroni, cardiomiociti) tali AG oltre ad un ruolo

strutturale, modulano la trasduzione di segnali (canali ionici, recettori, mediatori lipidici).

In particolare, durante il rapido sviluppo del Sistema Nervoso, nelle prime fasi della vita nella specie umana, il loro apporto è essenziale per la maturazione cerebrale sia biochimica, per l'alto contenuto di DHA a livello neuronale, che funzionale. Tale apporto viene garantito dalla madre tramite il trasporto placentare al feto durante la gravidanza e successivamente al neonato tramite l'allattamento. Si può tuttavia verificare nelle madri una carenza di Omega 3 a seguito di tali processi. Un inadeguato apporto di AGP-LC Omega 3 nel periodo perinatale, può portare a carenze funzionali del SN (deficit di acuità visiva e di apprendimento). Inoltre, dopo lo svezzamento, si verifica un rapido sviluppo non solo del peso corporeo, ma in particolare di importanti sistemi biologici (cardiovascolare, immunitario, ecc) in cui gli AGP-LC Omega 3 svolgono ruoli importanti. Pertanto un loro apporto inadeguato mantenuto in età successive, dall'adolescenza alla maturità può

creare condizioni favorevoli all'insorgenza e allo sviluppo di disfunzioni che conducono a stati patologici di questi sistemi (cardiovascolari, neurologici, ecc.). Dati ottenuti nel corso di vari anni dal nostro laboratorio su numerosi gruppi di soggetti indicano che i livelli ematici di AGP-LC Omega 3, raggiungono i valori più elevati nel neonato (e si riducono notevolmente nella madre durante la gravidanza), mentre nella prima infanzia ed adolescenza (tra i 2 e gli 8 anni) raggiungono i valori minimi, per risalire poi nell'adulto fino a 40 anni e ridiscendere di nuovo nell'anziano (4). I livelli più ridotti nell'infanzia, dopo lo svezzamento suggeriscono uno sbilancio tra apporto di AG Omega 3, anche per la scarsa attenzione per un'alimentazione corretta a questa età (si ritiene che siano bambini sani e non richiedano strategie alimentari particolari), da un lato, mentre dall'altro il rapido accrescimento corporeo in tale periodo (2 - 8 anni), con un triplicamento del peso, associato allo sviluppo dei principali sistemi (cardiovascolare, muscolare, epatico, ecc), richiede un notevole apporto di tali composti strutturalmente e funzionalmente essenziali. Inoltre ricerche in corso (progetto europeo IDEFICS) su bambini di tale età in 8 paesi europei (Italia, Estonia, Cipro, Belgio, Ungheria, Svezia, Spagna, Germania), rivelano differenze nei livelli

ematici molto rilevanti, di oltre il 100% esclusivamente concernenti gli AG EPA e DHA, tra le varie nazioni. I valori minimi si osservano in bambini Ungheresi ed i massimi negli Spagnoli e tali differenze paiono correlate al diverso apporto di tali composti tramite l'alimentazione (5).

### Apporto di AGP-LC

Un apporto adeguato di tali composti, deve essere pertanto effettuato per l'intero arco della vita, e tarato sulla base dei livelli di tali AG nell'organismo (Omega 3 FA status) in popolazioni ed individui, in rapporto anche a stati fisiologici e abitudini alimentari prevalenti. Tuttavia questa esigenza si confronta con fattori che pongono problemi dal punto di vista applicativo.

Gli AGP Omega 3 in generale sono presenti nella nostra alimentazione in quantità molto ridotte, non più di 1 g circa nel caso di ALA e meno di 200 mg circa per quanto riguarda EPA e DHA. Infatti scarse sono le fonti di ALA (es noci, oli di colza a basso erucico, semi di lino, ecc) e ancor più quelle di EPA e DHA sostanzialmente rappresentate dal pesce, con notevoli variazioni quantitative a seconda della specie di pesce e le modalità di preparazione. Certamente vi sono rilevanti differenze

nei consumi medi di tali composti in diverse popolazioni, secondo varie stime (6). Le quantità giornaliere raccomandate di tali AG (7) nell'adulto sono di 2 g/die di ALA e 250 mg/die di EPA + DHA, ma in molte popolazioni, inclusa l'italiana, tali consumi sono certamente inferiori.

Per ovviare alla scarsa assunzione di tali AG tramite le diete convenzionali, viene raccomandato un aumento del consumo di pesce da parte della popolazione, ed è stata in particolare attivata, sulla base di studi che hanno dimostrato l'efficacia della somministrazione di preparazioni a base di EPA + DHA, una strategia basata sullo sviluppo ed utilizzazione di formulazioni farmaceutiche a tale scopo.

### Strategie per garantire l'apporto raccomandato

Studi precedenti hanno in effetti dimostrato che l'assunzione di EPA + DHA in un alimento, in particolare tramite il consumo di pesce porta ad un innalzamento dei livelli plasmatici molto superiore a quello raggiunto, pur con quantità molto superiori, tramite somministrazione di capsule (8).

Tra gli alimenti naturali, quello più strategicamente formulato allo scopo di promuovere un apporto adeguato e soprattutto un efficiente grado di assorbimento di nu-

trienti essenziali, nei mammiferi, è il latte materno. Tale alimento, a differenza di qualsiasi altro alimento di origine naturale (vegetali e carne) consumato, è l'unico espressamente prodotto per essere assunto da un organismo neonato ed in rapida crescita. Il latte umano in particolare è l'alimento con il più alto livello di grassi (circa il 4-5% del volume totale). I grassi nel latte sono presenti in forma altamente dispersa e questo contribuisce a massimizzare l'assorbimento degli AG. Il latte umano contiene 10-12 mg/dL di acido arachidonico (AA) e 7-9 mg/dL di DHA (9), entrambi AG "essenziali" per il neonato. Queste quantità, per quanto non particolarmente elevate, garantiscono un apporto ottimale al neonato, grazie soprattutto all'efficienza del loro assorbimento. Pertanto l'incorporazione di AGP-LC Omega 3, EPA e DHA, in un latte o in prodotti derivati (es yoghurt), anche in concentrazioni non particolarmente elevate, può facilitare l'assunzione di quantità adeguate di tali AG contribuendo al raggiungimento non solo dei livelli di assunzione raccomandati, ma anche di livelli adeguati nell'organismo.

Un precedente studio (10) utilizzando Latte Parmalat Plus Omega 3, ha valutato l'effetto della assunzione di 300 mg di EPA + DHA /die, tramite il consumo giornaliero di un latte arricchito di tali

composti, per un periodo di 6 settimane, in un gruppo ristretto di 8 soggetti normolipidemic, normali consumatori di latte e non consumatori di pesce durante il periodo dello studio. Nel plasma prelevato a 3 e 6 settimane dall'inizio del trattamento, si sono evidenziati rispettivamente incrementi dei livelli di EPA del 44% a 3 e del 31% a 6 settimane, e dei livelli di DHA del 13% a 3 e del 31% a 6 settimane. L'incremento di EPA avviene più rapidamente, mentre quello del DHA è più progressivo. Si sono inoltre osservate una riduzione della trigliceridemia e un aumento di HDL-C. Tali dati indicano chiaramente che si ottiene un aumento significativo, in un tempo relativamente breve, dei livelli circolanti di EPA e DHA, tramite il consumo di un latte arricchito di tali AG.

Tuttavia l'esiguo numero di soggetti coinvolti in questo studio, condotto in modo controllato presso un centro clinico, non permetteva di estrapolare con sicurezza i risultati a condizioni più realistiche di assunzione di un latte o un derivato (yoghurt) arricchiti di EPA e DHA in una popolazione più ampia, in cui la variabilità di risposta individuale e un controllo meno diretto dei consumi dei prodotti allo studio potrebbero influire sui risultati. Si sono pertanto condotti due studi, uno in collaborazione con l'Istituto Scientifico

San Raffaele di Milano in cui si è valutato l'effetto comparato dell'assunzione di un latte parzialmente scremato e arricchito in EPA e DHA (300 mg /500 mL) Omega 3 Plus® (gruppo A), e di un latte di controllo senza Omega 3 (gruppo B), su 140 soggetti sani, di età media di 42-44 anni, per un periodo di 8 settimane. In particolare 71 soggetti appartenevano al gruppo A (M/F 30/41) e 76 (M/F 34/41) al gruppo B. Per due settimane prima del trattamento e per tutta la durata del trattamento stesso ai soggetti veniva raccomandato di non consumare alimenti contenenti Omega 3. Al termine del trattamento è stata effettuata l'analisi del profilo in AG in una goccia di sangue raccolta da un polpastrello secondo una strategia analitica sviluppata nel nostro laboratorio, che facilita notevolmente la valutazione di tale parametro (11). I valori (percentuali degli AG totali) dei livelli ematici di EPA e DHA all'inizio ed al termine del trattamento nei due gruppi sono presentati nella tabella 1. Si può osservare che il consumo di latte con Omega 3 (gruppo A) ha determinato un significativo incremento di EPA (+25%) e, in grado minore, di DHA (+ 8%) e soprattutto il confronto con il consumo di latte senza Omega 3, rileva che quest'ultimo provoca una riduzione di EPA e DHA rispetto ai valori iniziali.

**Tabella 1 - Livelli ematici percentuali degli Acidi Grassi EPA e DHA nei soggetti sottoposti ai due trattamenti**

Acidi Grassi	Gruppo A				Gruppo B				A / B p =
	T0 M	T8 SD	T8 M	T8 SD	T0 M	T8 SD	T8 M	T8 SD	
EPA	0.46	0.40	0.59	0.28	0.47	0.30	0.42	0.21	0.000
DHA	1.79	0.87	1.94	0.71	1.73	0.67	1.59	0.72	0.004

Legenda: Gruppo A, ha assunto Latte Omega 3 Plus, Gruppo B, Latte di controllo. T0 e T8 . Tempo 0 (inizio del trattamento) e 8 settimane (termine del trattamento). I valori sono espressi come Media  $\pm$  Deviazione standard. A/B e p, significatività della differenza tra i valori nel gruppo A e B valutata come rapporto

Uno studio parallelo (12) ha rivelato che anche il consumo di 2 preparazioni/die di uno yoghurt contenente EPA e DHA (Yoghurt Omega 3 Plus) che fornivano 64 mg di EPA e 74 mg di DHA/die, ad una popolazione di 46 soggetti sani (23 M e 23 F) per un periodo di 6 settimane (periodo in cui i soggetti non consumavano cibi con Omega 3) induce un aumento significativo dei livelli ematici di tali AG. In particolare, l'EPA aumenta del 35% mentre il DHA dell'11%. Inoltre i livelli di DHA tendono a permanere più elevati anche a 2 settimane dalla sospensione del trattamento.

In conclusione, l'assunzione costante di quantità anche limitate di AGP-LC Omega 3, in particolare EPA e DHA, tramite il latte, alimento ideale per ottimizzare l'assorbimento dei lipidi in esso contenuti, o un suo derivato, come

lo yoghurt, determina un significativo aumento dei livelli circolanti di tali AG, consentendo il raggiungimento dei livelli raccomandati (6) anche a chi non consuma pesce regolarmente.

### Bibliografia

1. Yashodhara BM, Umakanth S, Pappachan JM, Bhat SK, Kamath R, Choo BH. Omega-3 fatty acids: a comprehensive review of their role in health and disease. *Postgrad Med J* 2009; 85: 84.
2. Galli C, Risé P. Fish consumption, omega 3 fatty acids and cardiovascular disease. *The science and the clinical trials. Nutr Health* 2009; 20: 11.
3. Burdge GC, Wootton SA. Conversion of a linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *British Journal of Nutrition* 2002; 88: 411.
4. Galli C, P. Risé P, Ghezzi S, et al. Blood n-3 PUFA vary in relation to ages and physiological conditions and are lowest in children. *Studies in Italian subjects. Abstr 52, ISSFAL, 2010.*

5. Galli C, Risé P, Ghezzi S, Colombo C, Ahrens W. Blood levels of n-3 Long Chain Polyunsaturated fatty Acids differ significantly in children from 8 European Countries: The IDEFICS Study. *Abstr 212, ISSFAL, 2010.*
6. Hibbeln JR, Nieminen LR, Blasbalg TL, Riggs JA, Lands WEM. Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1483S.
7. Burlingame B, Nishida C, Uauy R, Weisell R. Joint FAO/WHO Expert Consultation. *Fats and Fatty Acids in Human Nutrition; Annals of Nutrition and Metabolism* 2009; 55: 1-3.
8. Visioli V, Risé P, Barassi MC, Marangoni F, Galli C. Dietary intake of fish vs formulations leads to higher plasma concentrations of n-3 fatty acids. *Lipids* 2003; 38: 415-8.
9. Marangoni F, Agostoni C, Lammardo A, Gamboni A, Giovannini M, Galli C. Polyunsaturated fatty acid concentrations in human hindmilk are stable though 12-month lactation and provide a sustained intake to the infant during exclusive breastfeeding. *An Italian study. Br J Nutr*, 2000.
10. Visioli V, Risé P, Plasmati E, Pazzucconi F, Sirtori C.R, Galli C. Very low intakes of n-3 fatty acids incorporated into bovine milk reduce plasma triacylglycerol and increase HDL-cholesterol concentrations in healthy subjects. *Pharmacological Research* 2000; 41 (5): 571-6.
11. Marangoni F, Colombo C, Galli C. A method for the direct evaluation of the fatty acid status in a drop of blood from a fingertip in humans: applicability to nutritional and epidemiological studies. *Anal Biochem* 2004; 326: 267-72.
12. Rise P. Blood n-3 Fatty Acid increase after consumption of an enriched yoghurt. *Italian Journal of Food Science (accepted for publication).*