

## Aggiornamento dalla letteratura

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Medicina Interna, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi, Bari

Articolo n. 1/il Diabete n. 4/Dicembre 2007

### Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Islet Autoimmunity in Children at Increased Risk for Type 1 Diabetes.

*Introduzione di acidi grassi polinsaturi e autoimmunità insulare in bambini con aumentato rischio di diabete mellito tipo 1.*

*JAMA, 2007 Sep 26; 298(12): 1420-1428.*

Norris JM, Yin X, Lamb MM, Barriga K, Seifert J, Hoffman M, Orton HD, Baron AE, Clare-Salzler M, Chase HP, Szabo NJ, Erlich H, Eisenbarth GS, Rewers M.

#### Riassunto

**Contesto.** *In uno studio di tipo retrospettivo si è osservato che l'aggiunta alla dieta di olio di fegato di merluzzo durante l'infanzia si associa a una riduzione del rischio di insorgenza di diabete mellito tipo 1.*

**Obiettivo.** *Verificare se l'aggiunta alla dieta di acidi grassi liberi omega-3 e omega-6 si associa allo sviluppo di autoimmunità insulare (IA) nei bambini.*

**Disegno dello studio e partecipanti.** *Questo studio di tipo longitudinale osservazionale, denominato Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY), è stato condotto a Denver, in Colorado, dal gennaio 1994 al novembre 2006. Ha coinvolto 1770 bambini con un aumentato rischio di sviluppare diabete mellito tipo 1. L'aumento del rischio è stato valutato sulla base della presenza di particolari genotipi HLA (DR3/4, DQB1\*0302) o della familiarità positiva per diabete mellito tipo 1 (un fratello o uno dei due genitori affetti dalla malattia). I pazienti sono stati seguiti per una media di circa 6,2 anni. L'autoimmunità insulare è stata valutata, nello studio 1, in relazione all'introito dietetico di acidi grassi polinsaturi a partire dal primo anno di età verificato mediante l'utilizzo di questionari. È stato anche condotto uno studio caso-coorte (n=344), denominato studio 2, nel quale il rischio di autoimmunità insulare è stato valutato in relazione al contenuto di acidi grassi polinsaturi della membrana degli eritrociti (espresso come percentuale dei lipidi totali).*

**Misura dell'outcome primario.** *Il rischio di autoimmunità insulare è definito dalla positività per gli anticorpi anti-insulina, anti-glutammico decarbossilasi, o anti-tirosin-fosfatasi (IA2) in due visite consecutive e dalla presenza di diabete clinicamente manifesto o di auto-anticorpi positivi al termine del periodo di follow-up.*

**Risultati.** *58 bambini hanno sviluppato autoimmunità insulare. Aggiustando i risultati in relazione al genotipo HLA, alla familiarità per diabete mellito tipo 1, all'introito calorico e a quello di acidi grassi omega-3, si è osservato che l'assunzione dietetica di acidi grassi polinsaturi era inversamente associata al rischio di autoimmunità insulare [hazard ratio (HR): 0,45; intervallo di confidenza (CI) 95%: 0,21-0,96; p=0,04]. L'associazione è risultata molto stretta quando gli outcome sono stati valutati in relazione alla positività per 2 o più autoanticorpi (HR: 0,23; 95% CI: 0,09-0,58; p=0,002). Nello studio caso-coorte, il contenuto di acidi grassi omega-3 della membra-*

na degli eritrociti è anche risultato inversamente associato con il rischio di autoimmunità insulare (HR: 0,63; 95% CI: 0,41-0,96;  $p=0,03$ ).

**Conclusioni.** Un aumento del contenuto dietetico di acidi grassi omega-3 si associa alla riduzione di insorgenza di autoimmunità insulare in bambini ad alto rischio genetico di insorgenza del diabete mellito tipo 1.

### Commento

Il diabete mellito tipo 1 è una malattia autoimmunitaria caratterizzata dalla distruzione delle cellule  $\beta$ -pancreatiche. Sebbene non sia ad oggi noto quando si realizzi l'inizio del fenomeno autoimmunitario alla base dell'insorgenza clinica della malattia, è certo che il background genetico e i fattori ambientali contribuiscono al processo patologico. I fattori dietetici sono stati implicati nell'insorgenza del diabete mellito tipo 1 e nell'inizio del processo autoimmunitario che conduce alla manifestazione clinica della malattia. Uno studio caso-controllo condotto in Norvegia ha dimostrato che i bambini diabetici di tipo 1, durante l'infanzia, avevano assunto meno olio di fegato di merluzzo rispetto ai bambini sani. Dato che l'olio di fegato di merluzzo contiene sia vitamina D sia acidi grassi omega-3, in particolare l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosanoico (DHA), non era chiaro se il fattore protettivo contenuto nell'olio di fegato di merluzzo fosse rappresentato dalla vitamina D e/o da questi acidi grassi. Sono stati condotti 2 studi che hanno dimostrato un legame tra carenza di vitamina D durante l'infanzia e diabete mellito tipo 1; tuttavia valutazioni simili non sono state effettuate per quanto riguarda gli acidi grassi omega-3.

La fase clinica del diabete mellito tipo 1, rappresentata dalla manifestazione dell'iperglicemia, è preceduta da un periodo asintomatico, che varia da pochi mesi a diversi anni, in cui gli auto-anticorpi diretti contro le cellule  $\beta$ -pancreatiche sono dosabili nel sangue. La positività persistente di tali auto-anticorpi conferisce un alto rischio di sviluppare successivamente diabete tipo 1 sia in presenza sia in assenza di familiarità positiva. Poiché gli auto-anticorpi compaiono ancora prima che il diabete si manifesti clinicamente, la valutazione dei fattori di rischio per la comparsa degli auto-anticorpi potrebbe rappresentare un punto chiave per gli eventi patogenetici precoci che conducono all'autoimmunità e probabilmente alla patogenesi dello stesso diabete mellito tipo 1. Alcuni studi suggeriscono che l'infiltrazione macrofagica e la produzione di citochine infiammatorie sono eventi precoci nella patogenesi della malattia. Pertanto, l'identificazione di fattori che promuovono o bloccano l'insorgenza di questi eventi infiammatori precoci potrebbe essere la chiave per promuovere o inibire lo sviluppo del diabete tipo 1.

Diversi studi hanno dimostrato un importante effetto degli acidi grassi omega-3 sulla risposta infiammatoria in uomini e animali. Un deficit parziale di acidi grassi omega-3, caratteristica di molte diete occidentali, potrebbe predisporre a un maggiore numero di reazioni infiammatorie e così incrementare il rischio per le patologie autoimmuni, come il diabete tipo 1.

L'acido  $\alpha$ -linolenico (ALA) è il principale acido grasso omega-3 presente nelle diete occidentali; si trova in oli vegetali e in vegetali a foglia verde, ma se ne trovano discrete quantità anche nei legumi (es. nei fagioli) e in minor misura nei cereali. L'acido ALA potrebbe servire in parte come precursore dell'EPA e del DHA, due acidi grassi omega-3. L'acido linoleico è il più abbondante acido grasso omega-6 della dieta e si trova principalmente nell'olio vegetale di lino, di soia e di mais. L'acido arachidonico è un acido grasso che può derivare dall'acido linoleico ma è anche contenuto in alcuni alimenti (es. salumi). Dato che l'ALA e l'acido linoleico competono per gli enzimi chiave coinvolti nel metabolismo e nella conversione degli acidi grassi eicosanoidi sia in molecole proinfiammatorie sia antinfiammatorie, è importante esaminare gli effetti degli omega-3 e degli omega-6 assunti insieme.

Per esaminare il ruolo degli acidi grassi polinsaturi (PUFA) nell'eziologia del diabete sono stati condotti due studi separati all'interno del *Diabetes AutoImmunity Study in the Young* che hanno seguito un gruppo di bambini a rischio di diabete tipo 1. Per prima, è stata esaminata l'associazione tra la quantità di acidi grassi omega-3 e omega-6 introdotti con la dieta e la positività degli auto-anticorpi nell'intera popolazione del DAISY. Quindi, nello studio caso-coorte definito come studio 2, si è valutata l'associazione tra il contenuto di acidi grassi nella membrana degli eritrociti (marker biologico dello stato dei PUFA) e la presenza in circolo di auto-anticorpi. Questo studio suggerisce che il maggiore consumo di acidi grassi omega-3 si associa a un più basso rischio di autoimmunità insulare in

bambini ad alto rischio di diabete tipo 1. L'associazione è stata ulteriormente confermata dall'osservazione che quando la membrana degli eritrociti presenta un contenuto più alto di acidi grassi omega-3 il rischio di autoimmunità insulare è ridotto.

L'unico studio condotto nell'uomo, che esamina il contributo degli omega-3 nella patogenesi del diabete tipo 1, è di tipo retrospettivo caso-controllo, condotto in Norvegia. Nel DAISY non è stato possibile valutare una associazione tra l'olio di fegato di merluzzo e l'autoimmunità insulare poiché l'utilizzo dell'olio di pesce non è comune durante l'infanzia negli Stati Uniti.

Le membrane cellulari richiedono la presenza di acidi grassi insaturi per mantenere la loro struttura, fluidità e funzione. Gli acidi grassi a catena lunga omega-3 sono incorporati nelle membrane cellulari dove rappresentano dei substrati di riserva per diversi enzimi coinvolti nella produzione di una classe di eicosanoidi antinfiammatori conosciuti come "resolvine" e "protettine". Queste molecole lipidiche hanno una potente attività antinfiammatoria e sono prodotte dal sistema enzimatico della lipossigenasi e attraverso la cicloossigenasi (COX)-2. Le resolvine e le protettine esercitano numerosi effetti antinfiammatori, inclusa la soppressione della produzione di citochine infiammatorie (cioè IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-12), la riduzione della risposta dei linfociti Th1 e la soppressione della maturazione delle cellule che presentano l'antigene, tutti fattori rilevanti per la prevenzione del diabete tipo 1. Gli acidi grassi omega-3 a lunga catena giocano anche un ruolo importante nel ridurre la produzione di eicosanoidi proinfiammatori funzionando come substrati competitivi con l'acido arachidonico e rappresentando il substrato ideale per la produzione delle protettine e delle resolvine. Infine, gli acidi grassi omega-3 riducono i livelli dello stress ossidativo: l'aggiunta di pasti a base di pesce riduce *in vivo* la perossidazione lipidica in pazienti diabetici dislipidemic.

L'ingestione di olio di pesce che contiene omega-3 causa una riduzione dei livelli di acido arachidonico nelle membrane plasmatiche e una concomitante riduzione nella capacità di sintetizzare prostaglandine proinfiammatorie a partire dall'acido arachidonico. L'aumentata produzione di prostaglandine proinfiammatorie da parte dei macrofagi potrebbe contribuire alla disfunzione cellulare del complesso minore di istocompatibilità delle cellule che presentano l'antigene e contribuire così alla patogenesi del diabete mellito tipo 1. È interessante notare che la riduzione della produzione di prostaglandine macrofagiche *in vivo*, mediante una dieta con contenuto di acidi grassi modificato, riduce l'incidenza di diabete di circa il 70% in topi diabetici non obesi. Le prostaglandine sono prodotte dalla cicloossigenasi, di cui si riconoscono 2 isoforme: COX-1 e COX-2, forma che è espressa in condizioni infiammatorie. Quando attivata, i monociti e i macrofagi esprimono COX-2 e incrementano la dismissione di prostaglandine proinfiammatorie a partire dall'acido arachidonico. Nell'uomo l'espressione costitutiva di COX-2 è significativamente maggiore nei monociti di pazienti con diabete mellito tipo 1 e di soggetti a rischio per la malattia rispetto ai monociti di soggetti sani. Pertanto, è stato ipotizzato che, in condizioni in cui si realizza una relativa abbondanza dell'introito di acidi grassi omega-6, la produzione di prostaglandine proinfiammatorie indotta da COX-2 potrebbe essere predominante e contribuire allo sviluppo del diabete tipo 1; al contrario, un aumento dei livelli di acidi grassi omega-3 potrebbe limitare la produzione di prostaglandine e promuovere la generazione di resolvine e protettine antinfiammatorie.

Un sostegno maggiore a questa ipotesi è dato dall'utilizzo di due differenti modalità per la valutazione dell'introito di acidi grassi rappresentati nello studio 1 dai questionari alimentari compilati dai genitori e nello studio 2 dal contenuto di acidi grassi delle membrane degli eritrociti come marker biologico. Studi sia osservazionali sia clinici hanno dimostrato che i livelli di acidi grassi nell'organismo si modificano in base alle variazioni dietetiche. Lo stato degli acidi grassi nelle membrane degli eritrociti è un buon indicatore a medio termine (4-6 settimane) dell'introito di acidi grassi omega-3 e omega-6.

Questi dati suggeriscono che l'introduzione di acidi grassi omega-3 nella dieta dei bambini ad alto rischio per lo sviluppo di diabete tipo 1 potrebbe ridurre l'autoimmunità insulare. Uno studio clinico in corso, il *Nutritional Intervention for the Prevention of Type 1 Diabetes*, verificherà l'ipotesi se l'aggiunta in utero e durante l'infanzia di PUFA a dosi antinfiammatorie può essere in grado di bloccare gli eventi precoci dell'infiammazione insulare responsabili dello sviluppo del diabete mellito tipo 1. In caso affermativo, la supplementazione dietetica con omega-3 potrebbe rappresentare in futuro una modalità relativamente semplice per prevenire precocemente l'insorgenza del diabete mellito tipo 1.