

## RAZIONALE PER IL SETTORE CARDIOVASCOLARE

### Introduzione

Come le altre "-omiche" che si occupano in modo dinamico di molecole che esistono negli organismi viventi, la lipidomica studia i lipidi non solo come molecole aventi le proprie naturali strutture-funzioni, ma anche come molecole soggette a variazioni strutturali e funzionali che avvengono in diverse situazioni fisiologiche e patologiche. In definitiva, con il termine di lipidomica funzionale si comprendono gli studi dei lipidi come elementi inseriti nel complesso metabolismo cellulare. Tra le funzioni dei lipidi a destare più interesse emerge sempre più quella di segnalatori cellulari, pertanto si profila un campo applicativo in terapia farmacologica, che non può fare a meno delle conoscenze in lipidomica. La **lipidomica** è una disciplina innovativa che studia i lipidi in modo dinamico, ovvero seguendo i cambiamenti del metabolismo dei grassi durante gli eventi fisiologici e patologici a cui l'organismo va incontro. In particolare vengono effettuate delle indagini sulla **membrana cellulare del globulo rosso**, in modo tale da valutare e seguire il destino degli acidi grassi saturi ed insaturi del soggetto, mettendo in luce sia il **bilanciamento dei diversi tipi di acidi grassi** sia la presenza di fenomeni di degradazione e trasformazione ad opera dei radicali liberi.

Le patologie a carico del sistema cardiovascolare (**Cardiovascular Disease, CVD**) rappresentano la principale causa di morte nei paesi industrializzati. La causa predominante si rispecchia nell'**aterosclerosi**, una patologia multifattoriale che interessa le pareti interne arteriose, caratterizzata da un progressivo assottigliamento e perdita dell'elasticità della parete delle arterie. Tale condizione è caratterizzata dalla presenza di ateromi, ovvero placche costituite da materiale lipidico (esteri del colesterolo, fosfolipidi, trigliceridi), tessuto connettivo e, negli stadi più tardivi, anche da calcio. La formazione di placche aterosclerotiche, di conseguenza, determina il restringimento del lume arterioso (in particolare a carico delle arterie di medio-grande calibro, come le coronarie, le carotidi, le arterie femorali e l'aorta), tale da ridurre il flusso sanguigno e portare verso una condizione di ischemia, di entità variabile a seconda del distretto interessato.

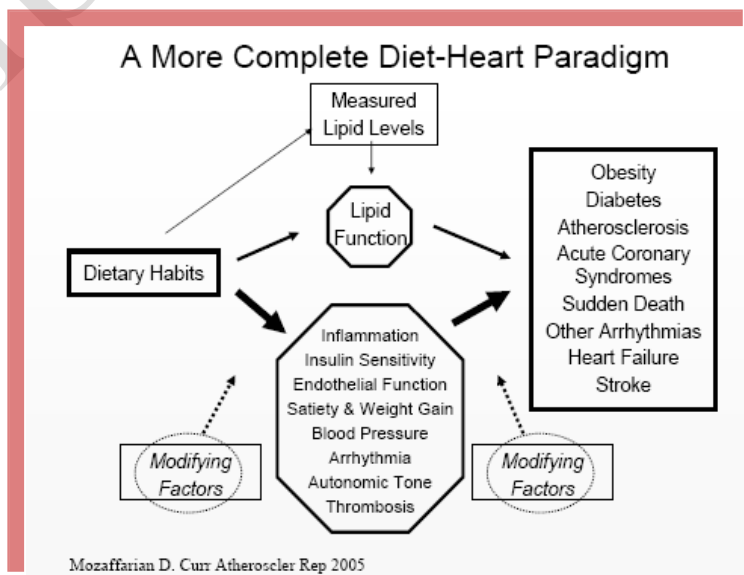
Le manifestazioni cliniche acute più comuni sono:

- infarto del miocardio: quando un trombo determina il blocco delle arterie coronarie a livello del sito in cui si è verificata una lesione aterosclerotica;
- ictus: quando il blocco interessa le carotidi con conseguente perdita del flusso sanguigno che irrorava il cervello. Una condizione alternativa può essere rappresentata dall'indebolimento della carotide con possibile rottura e conseguente ictus emorragico.

L'aterosclerosi è una patologia multifattoriale associata a fattori di rischio sia genetici che fortemente dipendenti dallo stile di vita. I fattori di rischio certamente più modificabili sono i livelli di colesterolo plasmatico (presente sotto forma di lipoproteine a bassa densità, LDL o colesterolo cosiddetto “cattivo”, e lipoproteine ad alta densità, HDL o colesterolo “buono”), l'ipertensione ed il fumo [1].

### Importanza della dieta: gli acidi grassi e le lipoproteine plasmatiche

La correlazione tra l'apporto di grassi dalla dieta, le lipoproteine plasmatiche e la morbosità e mortalità associate alle malattie cardiovascolari è stata oggetto di numerosi studi, basati sulla crescente importanza rivestita da una corretta alimentazione, intesa in termini di quantità e soprattutto qualità della componente lipidica assunta con la dieta, che si ripercuote sulla concentrazione plasmatica di colesterolo e, di conseguenza, sul rischio di sviluppare patologie cardiovascolari. L'anello di congiunzione tra questi elementi viene frequentemente indicato con l'appellativo di **PARADIGMA DIETA- CUORE**, in cui la lipidomica riveste un ruolo essenziale [2].



Già dalla metà degli anni '60 diversi lavori hanno messo in risalto la forte correlazione tra l'apporto di acidi grassi saturi (SFA), insaturi (MUFA o monoinsaturi; PUFA o polinsaturi), colesterolo e cambiamenti nel colesterolo plasmatico [3;4]. In particolare, si è giunti alle seguenti considerazioni:

1. il colesterolo proveniente dalla dieta ha un modesto effetto sull'incremento del colesterolo plasmatico;
2. gli acidi grassi saturi (SFA) ingeriti con gli alimenti posseggono un potente effetto sull'incremento del colesterolo plasmatico;
3. gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) hanno un effetto sulla riduzione della concentrazione ematica di colesterolo;
4. l'effetto esercitato dai SFA è più potente rispetto a quello dei PUFA.

In particolare, è stato ampiamente dimostrato che:

- gli SFA incrementano i livelli sia delle LDL che delle HDL plasmatiche, ma l'effetto sulle prime è di gran lunga superiore [5]. Ciò chiarisce l'effettivo ruolo dei grassi saturi nell'incremento del rischio di CVD. Questo effetto è riferito soprattutto agli SFA tra 12 e 16 C (acido laurico, miristico e palmitico), mentre l'acido stearico (C18:0) non sembra incrementare i livelli di colesterolo LDL [6];
- l'aumento nell'apporto dei PUFA tramite la dieta è stata associata non solo ad una riduzione del colesterolo LDL, ma anche ad un leggero aumento dei livelli di HDL;
- anche i MUFA, analogamente ai PUFA, hanno il potere di far abbassare i livelli di colesterolo LDL, ma con un effetto più debole rispetto a quello esercitato dai PUFA. I MUFA, inoltre, determinano un innalzamento dei livelli di HDL [7].

## **Correlazione tra acidi grassi saturi (SFA) e patologie cardiovascolari**

Le principali linee guida internazionali sono concordi nel raccomandare moderazione nell'apporto alimentare di SFA per ridurre il rischio cardiovascolare, sebbene numerosi studi prospettici non abbiano evidenziato una forte associazione tra il consumo di questi acidi grassi e l'incidenza di eventi cardiovascolari. Le evidenze sul ruolo degli SFA sull'incremento del colesterolo plasmatico sono già state discusse.

Per meglio definire la relazione SFA- CVD, nel 2012 alcuni ricercatori hanno valutato come la fonte alimentare degli SFA possa incidere su tale rischio [8].

Un gruppo di 5.209 soggetti, la cui dieta era stata valutata mediante la compilazione di questionari di frequenza di consumo, è stato seguito per 10 anni, durante i quali sono stati rilevati 316 eventi cardiovascolari.

L'analisi dei risultati ottenuti evidenzia come un elevato apporto di grassi saturi da latte e derivati si associ ad un ridotto rischio di eventi cardiovascolari. Al contrario, il consumo di grassi saturi da carne si associa ad un aumentato rischio di eventi, mentre non emerge alcuna associazione per componenti sature derivanti da burro e da fonti di origine vegetale.

I risultati di questo studio dimostrerebbero quindi che l'apporto di SFA da latticini è inversamente associato al rischio cardiovascolare e suggeriscono che l'associazione tra SFA e salute potrebbe dipendere dagli specifici SFA presenti nelle diverse fonti di tali grassi, oltre che dagli altri costituenti presenti, negli alimenti stessi, in aggiunta agli SFA.

Va tuttavia ricordato che ai livelli di consumo tipici del nostro Paese, e tenendo conto del basso tenore lipidico delle carni disponibili sul nostro mercato, l'apporto di saturi con le carni è molto contenuto.

## **Acidi grassi trans (TFA) e rischio cardiovascolare**

Negli ultimi anni si è assistito ad un crescente interesse ed ad una maggiore conoscenza nei confronti di un'altra classe di acidi grassi, considerati in assoluto i più deleteri per la salute umana. Si tratta degli acidi grassi *trans* (TFA), ovvero acidi grassi insaturi caratterizzati dalla presenza di almeno un doppio legame non coniugato nella configurazione *trans*, tale da assumere una forma più

lineare, molto più simile a quella tipica degli SFA. La membrana cellulare dei mammiferi è formata da acidi grassi nella sola conformazione *cis* in quanto l'enzima desaturasi effettua la formazione del doppio legame solo in questa disposizione geometrica, quindi la presenza di TFA è da considerarsi non naturale, in grado di compromettere la normale funzionalità della membrana cellulare. In condizioni di stress radicalico spinto, i **radicali liberi** che si formano possono attaccare il doppio legame degli acidi grassi insaturi, sia MUFA che PUFA, causandone il cambiamento della conformazione da *cis* a *trans*. Questa trasformazione ha delle conseguenze importanti sulla “nuova” molecola formata, ovvero: una struttura più lineare ed un melting point più elevato rispetto al corrispondente isomero *cis*. In questo modo, la membrana cellulare subirà una riduzione della normale fluidità e, di riflesso, risulterà più rigida [9].

I TFA presenti nella nostra dieta possono essere di origine “naturale” o industriale [10]. I primi derivano dai ruminanti ad opera di alcuni microrganismi presenti nel rumine (*Butyrivibrio fibrisolvens* e *Megasphaera esdenii*).

L'altra categoria di TFA proviene invece dai **processi industriali**, ovvero l'idrogenazione, la raffinazione di oli vegetali e la frittura. Questi processi hanno tutti lo scopo di rendere un alimento più appetibile dal punto di vista del sapore, della forma, del colore, dell'aroma e della conservazione, con il minimo dispendio economico. Di conseguenza, questi TFA sono contenuti nei cosiddetti **junk food**, ovvero cibi “spazzatura”, tipici dei fast food.

Per distinguere I TFA generati dall'azione dei radicali liberi da quelli provenienti dalla dieta sono necessarie apposite librerie. Questo tipo di analisi diviene parte della lipidomica.

**Table 1**

Summary of types of trans fatty acids, their processes, major trans isomers formed and examples.

Type of trans fatty acid	Processes resulting in formation	% of TFA	Trans isomers formed	Food products
Natural/ruminant TFA	Bio-hydrogenation	3–8	18:1 $\Delta$ 11t vaccenic acid, conjugated linoleic acid	Milk, dairy products, meats and animal fats of ruminant animals
Industrial TFA	Partial hydrogenation of vegetable oils	10–50	18:1t (elaidic acid, 18:1 $\Delta$ 9t) major isomer (80–95%); others are 18:2, 18:3 and 16:1 trans isomers	<i>Vanaspati</i> /margarine and food items prepared in these (e.g. Indian sweets/savory items; <i>jalebi</i> / <i>ladoo</i> / <i>kachori</i> / <i>namakpara</i> , bakery products; patties/cakes)
	Thermal treatments (deodorization/frying)	1–3	18:2 and 18:3 trans isomers	<i>Samosa</i> / <i>Bhatura</i> / <i>Pakora</i> /French Fries

Bhardwaj S. *et al*, *Diabetes Metab Syndr*. 2011

I TFA hanno diversi effetti, tra cui:

- un **aumento dei livelli di LDL** di gran lunga superiore rispetto all'effetto sortito dagli SFA, senza peraltro determinare alcun aumento del colesterolo HDL [11];

- un **incremento dei livelli di Lipoproteina a** (simile alle LDL) e **riduzione della grandezza delle particelle di LDL** che amplifica il rischio di CDV, in particolare di infarto del miocardio [11];
- una **promozione dell'infiammazione sistemica** attraverso l'incremento di **Proteina C-reattiva**, con conseguente assottigliamento delle arterie, diabete e morte subitanea dovuta ad arresto cardiaco [12];
- **disfunzioni endoteliali** attraverso l'incremento di proteine solubili, alla base dello sviluppo dell'aterosclerosi [12];
- un **incremento dell'insulino-resistenza** che si traduce in importante effetto a livello cardio-metabolico, alla base della sindrome metabolica [11].

In virtù di questi dati, i TFA sono stati identificati come la **categoria di acidi grassi più deleteria** per le lipoproteine plasmatiche e per il processo aterosclerotico, traducendosi quindi in un grande impatto negativo sulla mortalità e morbosità associate alle CVD.

### **Acidi grassi polinsaturi Omega-3 e rischio cardiovascolare**

Tra tutte le categorie di acidi grassi, gli n-3 PUFA hanno di certo suscitato maggiore interesse negli ultimi anni. L'evidenza della correlazione tra la bassa incidenza di CVD negli eschimesi ed un elevato consumo di n-3 PUFA a lunga catena (DHA, 20:5; EPA, 22:6) ha dato spunto a diversi studi epidemiologici in cui è stato dimostrato come questa categoria di acidi grassi espliciti una serie di ruoli protettivi, in particolare: decremento della pressione sanguigna, riduzione dei livelli plasmatici di trigliceridi, effetti anti-trombotici, effetti anti-infiammatori, effetti anti-aritmici, miglioramento della funzione vascolare, aumento della stabilità della placca e della sensibilità all'insulina [13]. Alcuni ricercatori hanno inoltre dimostrato che l'assunzione di n-3 PUFA a lunga catena tramite il pesce e l'olio di pesce riduce la mortalità totale, la mortalità cardiaca e la morte subitanea, con una forte evidenza che ciò vale maggiormente per la prevenzione secondaria, ovvero in soggetti con una precedente storia di CDV, rispetto alla primaria [14]. Inoltre alcuni studi hanno evidenziato che un modesto consumo di pesce (es. 1 o 2 porzioni a settimana) potrebbe ridurre il rischio di patologie cardiache fatali e non [15]. In base a queste considerazioni, appare evidente il **ruolo cardio-**

**protettivo** esplicato dagli n-3 PUFA. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha adottato una politica sociale che raccomanda alla popolazione di aumentare il consumo di pesce azzurro.

Nonostante ciò, tuttavia, in un recente studio **non è stata riscontrata un'effettiva protezione per quanto riguarda le aritmie atriali** (flutter atriale, AFL, e fibrillazione atriale, AF) [16]. In questo lavoro sono stati comparati i profili lipidici della membrana eritrocitaria di 40 soggetti idiopatici affetti da ALF/AF con 53 soggetti-controllo in una popolazione italiana. Dall'analisi della membrana eritrocitaria dei pazienti affetti da aritmia atriale è emerso un leggero abbassamento dei livelli di SFA e una grande diminuzione della percentuale dei MUFA. D'altro canto, sono stati riscontrati dei livelli di PUFA e degli indici di perossidazione (PI) e di insaturazione (UI) piuttosto elevati, suggerendo una spiccata suscettibilità allo stress ossidativo. Nel muscolo cardiaco, i hanno un ruolo fondamentale nel mantenimento del ritmo normale del cuore. Questi canali sono incorporati nel doppio strato lipidico della membrana del cardiomiocita, per cui appare evidente che la perossidazione dei lipidi andrebbe a discapito della funzione esercitata dalle proteine-canale stesse. Sorprendentemente, la percentuale riscontrata dei TFA endogeni ha subito un decremento, indicando un abbassamento dello stress radicalico cellulare, tale da indurre una risposta adattativa favorevole. In questo caso, quindi, si attribuisce un ruolo nocivo agli omega-3, ponendo una maggiore attenzione ai MUFA come componente da incrementare nella dieta, ad esempio con l'olio d'oliva.

Recentemente è stato introdotto il cosiddetto “**Omega-3 Index Cardiovascolare**” che consiste nella somma del contenuto di EPA e DHA nella membrana eritrocitaria espressa come percentuale del totale degli acidi grassi identificati [17]. Per i motivi già discussi, risulta logico considerare questo indice come marker ideale per la valutazione del rischio cardiovascolare.

Per quanto concerne l'acido  $\alpha$ -linoleico (ALA), il precursore degli omega-3 a lunga catena, non vi sono ancora sufficienti dati che chiariscano l'effettivo impatto di questo acido grasso sul rischio di sviluppare CVD.

Un altro dato importante è il rapporto tra gli acidi grassi della serie omega-6 e quelli della serie omega-3 (**n-6:n-3 PUFA ratio**). Entrambe le categorie di PUFA giocano un ruolo essenziale per assicurare un corretto sviluppo di tutte le funzioni dell'organismo, difatti un loro squilibrio si traduce in svariate condizioni patologiche, come: CVD, ipertensione, diabete, artrite, cancro e altre patologie infiammatorie e autoimmuni. Nella dieta dei nostri antenati tale rapporto era pari a 1 circa. L'attuale dieta occidentale ha determinato un cambiamento radicale sul consumo degli acidi



grassi, con un incremento dell'apporto degli n-6 PUFA, a discapito della componente n-3 PUFA. Di conseguenza, **l'attuale rapporto n-6/n-3 si è innalzato fino a 20 volte**. Dai dati presenti in letteratura è stato stabilito che il rapporto n-6: n-3 ideale dovrebbe essere pari a 4(5). Va sottolineato che i substrati da cui partono le due piste di PUFA, ovvero acido linoleico e acido  $\alpha$ -linolenico, rispettivamente, condividano gli stessi enzimi ( $\Delta 6$  desaturasi, elongasi e  $\Delta 5$  desaturasi) per cui esiste una **forte competizione tra la pista omega-6 e quella omega-3** [18].

Appare chiaro che un corretto bilanciamento dei livelli di PUFA sia fondamentale per garantire la funzionalità di un determinato tessuto o organo. Tale rapporto è difatti rilevante anche per la predizione del rischio di incorrere in CVD.

L'analisi lipidomica rappresenta ad oggi l'unica indagine che consente di valutare eventuali cambiamenti/discostamenti del corredo lipidico di un determinato compartimento cellulare rispetto alle condizioni fisiologiche.

### **Acidi grassi polinsaturi Omega-6 e rischio cardiovascolare**

Gli omega-6 sono stati spesso demonizzati a causa del ruolo prevalentemente pro-infiammatorio dell'acido-arachidonico (AA, 20:4). Ciò nonostante, l'**effetto protettivo dell'acido linoleico** (LA, 18:2), il principale acido grasso essenziale della serie omega 6, contenuto prevalentemente negli alimenti di origine vegetale, nei confronti del sistema cardiovascolare, è documentato da una vasta letteratura. La disputa sulla riduzione dell'assunzione di LA si basa sulla supposizione che le patologie coronariche hanno una componente infiammatoria e che, di conseguenza, essendo LA il precursore di AA, dal quale derivano molecole proinfiammatorie quali prostaglandine e leucotrieni, la riduzione dei livelli di LA assunti con la dieta dovrebbe diminuire il potenziale infiammatorio e quindi tradursi in un'effettiva riduzione delle CVD. Una Commissione Consultiva dell'American Heart Association ha pubblicato le conclusioni di una rigorosa valutazione dei dati disponibili in letteratura su questo argomento, che contraddicono tali interpretazioni confermando il ruolo favorevole degli omega 6 sul rischio cardiovascolare [19]. Occorre precisare che a partire dall'AA viene prodotta una vasta gamma di eicosanoidi. Alcuni di essi hanno azione pro-infiammatoria, vasocostrittrice e proaggregatoria; tuttavia, altri sono antiinfiammatori/antiaggregatori e vasodilatatori. In studi effettuati su cellule endoteliali vascolari, è emerso che gli n-6 PUFA hanno proprietà anti-infiammatorie in quanto esplicano diverse azioni quali la soppressione della produzione di molecole di adesione, chemochine e interleuchine, mediatori chiave del processo aterosclerotico [20]. In studi sull'uomo, i livelli plasmatici di n-6



PUFA sono stati associati ad una riduzione dei livelli di marcatori pro-infiammatori, specialmente antagonisti dei recettori delle interleuchine 1 e 6, e anche in un incremento dei livelli di markers anti-infiammatori, in particolare il TGF- $\beta$  [21].

Un altro effetto esercitato da LA è l'abbassamento dei livelli di colesterolo. La sostituzione dei carboidrati con i PUFA, soprattutto n-6, ha un effetto più favorevole sul colesterolo HDL rispetto alle altre classi di acidi grassi, e anche sulla riduzione delle LDL [22].

Alcuni studiosi sostengono che un elevato apporto di LA possa migliorare la resistenza all'insulina riducendo l'incidenza del diabete mellito, e un abbassamento della pressione sanguigna [23;24]. Tuttavia, alcuni lavori hanno messo in evidenza che un eccessivo aumento di LA sembra essere correlato ad un **aumento della suscettibilità delle LDL all'ossidazione** [25]. Le LDL ossidate sono alla base del processo aterosclerotico, quindi rappresentano un grande fattore di rischio per lo sviluppo di CVD. Questo dato, tuttavia, non è stato ancora chiaramente dimostrato. Attualmente solo poche evidenze supportano che LA abbia un netto effetto pro-infiammatorio e proaterogenico.

Un incremento dei livelli di omega-3 è in generale associato ad una prevenzione delle CVD, ma da questo non si può dedurre che una riduzione dell'apporto di n-6 con la dieta abbia lo stesso effetto. Sembra infatti che diminuendo l'apporto di n-6 PUFA si rischi di incrementare la probabilità di incorrere in CVD. Un'alimentazione sana ed equilibrata, quindi, è fondamentale per assicurare un corretto apporto di acidi grassi PUFA nella dieta, in modo da rispettare l'equilibrio tra le due piste.

Si può concludere che un aumento dei livelli di assunzione di LA ad almeno il 5-10% dell'apporto energetico totale, è in grado di ridurre il rischio cardiovascolare, soprattutto se associato alla riduzione dei grassi saturi della dieta [19]. Alla luce di queste osservazioni, la supplementazione di composti polinsaturi è senza dubbio un momento molto delicato se non si è a conoscenza della biodisponibilità e del loro metabolismo, a loro volta dipendenti dallo stato individuale. L'analisi lipidica, ancora una volta, si presenta come strumento ottimale per valutare quanto ci si discosti da una condizione fisiologica.

## EFSA: le indicazioni nutrizionali e sulla salute



L'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (European Food Safety Authority, 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 [26]:

- 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;
- 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 bassa possibile, nel contesto di una dieta nutrizionalmente adeguata;
- l'assunzione giornaliera ottimale di EPA e DHA per il mantenimento della salute cardiovascolare generale negli adulti e nei bambini sani è pari a 250 mg al giorno, mentre in

caso di soggetti con una pregressa storia di patologie cardiovascolari, un'assunzione giornaliera pari a 250-500 mg di EPA e DHA diminuisce il rischio di mortalità;

- 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.

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®: come può coadiuvare il medico nel gestire l'insorgenza e la terapia di patologie cardiovascolari**

L'analisi lipidomica FAT PROFILE parte dallo screening degli acidi grassi saturi, monoinsaturi e polinsaturi (omega-3 ed omega-6) inclusi i lipidi trans, marker di stress radicalico, per arrivare ad un'interpretazione personalizzata dei valori trovati sulla base dei principi di lipidomica [18].

FAT PROFILE include la valutazione dello stress radicalico, indice fondamentale che permette di associare un'adeguata copertura antiossidante, quando necessaria, insieme alla supplementazione di 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 invece fluttuano secondo l'apporto a breve termine. 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 da 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.

Con FAT PROFILE si integrano le informazioni del quadro clinico con quelle dello stato di importanti molecole, quali gli acidi grassi, dal cui corretto equilibrio dipende la funzionalità del sistema cardiovascolare. In particolare, tramite questa analisi, oltre alle informazioni generali sui livelli dei vari acidi grassi, si può calcolare il già citato "**Omega-3 Index**", marker ideale per la valutazione del rischio cardiovascolare, ed il **rapporto omega-6/omega-3**. Pertanto, il risultato offerto al Medico è 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 i 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.

Alla luce dei dati emersi circa la correlazione tra un corretto apporto lipidico e il rischio di sviluppare CVD, l'analisi FAT PROFILE diventa indispensabile per conoscere eventuali sbilanciamenti dello stato della membrana eritrocitaria rispetto alla condizione fisiologica, non solo per consentire un adeguato intervento da parte del medico in caso di patologia già manifesta, ma soprattutto come **strumento innovativo di prevenzione**.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. A. M. Salter Dietary fatty acids and cardiovascular disease. *animal, animal / FirstView Article / January 2006*, pp 1 9.
2. Mozaffarian D. Effects of dietary fats versus carbohydrates on coronary heart disease: a review of the evidence. *Curr Atheroscler Rep.* 2005 Nov;7(6):435-45.
3. Keys A, Anderson JT and Grande F 1965. Serum cholesterol response to changes in diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 14, 776-787.
4. Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML and Stare FJ 1965. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *American Journal of Clinical Nutrition* 17, 281-295.
5. Salter AM and White DA 1996. Effects of dietary fat on cholesterol metabolism: regulation of plasma LDL concentration. *Nutrition Research Reviews* 9, 241-257.

6. Yu SM, Derr J, Etherton TD and Kris-Etherton PM 1995. Plasma cholesterol predictive equations demonstrate that stearic acid is neutral and monounsaturated fatty acids are hypocholesterolemic. *American Journal of Clinical Nutrition* 61, 1129–1139.
7. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM and Katan MB 2003. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition* 77, 1146–1155.
8. de Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D, Bertoni AG, Sibley CT, Jacobs DR Jr, Nettleton JA.. Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jul 3.
9. C.Ferreri and C.Chatgililoglu. Membrane Lipidomics and the Geometry of Unsaturated Fatty Acids : From Biomimetic Models to Biological Consequences. *Lipidomics Methods in Molecular Biology* Volume 579, 2009, pp 391-411.
10. Bhardwaj S., Passi SJ, Misra A. Overview of trans fatty acids: Biochemistry and health effects. *Diabetes Metab Syndr*. 2011 Jul-Sep;5(3):161-4.
11. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006;354(15):1601–13.
12. Mozaffarian D, Rimm EB, King IB, Lawler RL, McDonald GB, Levy WC. Trans fatty acids and systemic inflammation in heart failure. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1521–5.
13. Breslow JL 2006. N-3 fatty acids and cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 83 (suppl.), 1477S–1482S.
14. Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, Jordan HS and Lau J 2006. N-3 fatty acids from fish and fish oil supplements, but not  $\alpha$ -linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition* 84, 5–17.
15. Skeaff CM and Miller J 2009. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Annals of Nutrition and Metabolism* 55, 173–201.

16. Viviani Anselmi C, Ferreri C, Novelli V, Roncarati R, Bronzini R, Marchese G, Somalvico F, Condorelli G, Montenero AS, Puca AA. Fatty acid percentage in erythrocyte membranes of atrial flutter/fibrillation patients and controls. J Interv Card Electrophysiol. 2010 Mar;27(2):95-9.
17. Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? Prev Med. 2004 Jul;39(1):212-20.
18. C. Ferreri and C. Chatgililoglu. Membrana cellulare e lipidomica. La salute dalla medicina molecolare. CNR (Roma), 2011.
19. Harris W.S. et al., Omega-6 Fatty Acids and Risk for Cardiovascular Disease A Science Advisory From the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2009;119:902-907.
20. De Caterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:213S–223S.
21. Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F, Martin A, Andres-Lacueva C, Senin U, Guralnik JM. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:439–446.
22. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1146–1155.
23. Summers LK, Fielding BA, Bradshaw HA, Ilic V, Beysen C, Clark ML, Moore NR, Frayn KN. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia.* 2002;45:369–377.
24. Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:1019–1026.
25. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med.* 1989;320:915–924.

26. 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):146

**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.



**Lipinutragen S.r.l.**

Laboratorio di Lipidomica Aut. San. PG 263274 del 08/11/2012  
Area della Ricerca CNR - Via P. Gobetti 101- 40129 Bologna