

LIPIDOMICA E SOVRAPPESO

1. Sovrappeso: un fenomeno dilagante

Sovrappeso e obesità hanno raggiunto proporzioni vastissime in tutto il mondo rappresentando attualmente uno dei principali fattori di rischio metabolico, al punto da diventare uno degli aspetti più importanti per la salute sia a livello globale che nel nostro Paese [1, 2].

Tali condizioni sono caratterizzate da un eccessivo accumulo di grasso corporeo, la cui origine è riconducibile ad abitudini alimentari scorrette e ad inattività fisica, spesso collegate allo stile di vita tipico dei Paesi industrializzati, così come a disfunzioni endocrine, metaboliche e di natura genetica. Nonostante la crescente attenzione da parte delle autorità sanitarie e dell'opinione pubblica, il fenomeno del sovrappeso (e dell'obesità) è in continuo aumento ed è addirittura triplicato in Europa dagli anni '80 ad oggi, secondo i dati forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)[3].

In Italia nel periodo 2001-2009 la percentuale dei soggetti in sovrappeso è aumentata dal 33,9% del 2001 al 36,1% del 2009, mentre il fenomeno dell'obesità ha visto un incremento da 8,5% del 2001 al 10,3% del 2009 [4]. La quota di popolazione in condizione di eccesso ponderale aumenta al crescere dell'età dal 19,0% tra i 18 e i 24 anni ad oltre il 60% tra i 55 e i 74 anni, per diminuire lievemente nelle persone più anziane (55,9% tra i soggetti con più di 75 anni). La condizione di sovrappeso è più diffusa tra gli uomini: risulta infatti in sovrappeso il 45,2% della popolazione maschile rispetto al 27,7% di quella femminile. Altrettanto allarmanti sono i dati relativi all'infanzia, con il primato europeo dell'Italia per il numero di bambini sovrappeso e obesi [5].

L'instaurarsi di tali condizioni di eccesso ponderale ha effetti notevoli sullo stato di salute con un aumento del rischio dell'insorgere o dell'aggravarsi di diverse patologie, quali disturbi cardiovascolari, diabete, alcune forme tumorali e problemi di tipo neurologico e psicologico [6,7]. E' evidente quanto il ruolo dello Specialista sia fondamentale nel percorso di PREVENZIONE dal momento in cui si instaura una condizione di sovrappeso.

In tale ottica, la lipidomica, interessandosi allo stato funzionale dei lipidi ed in particolare del profilo degli acidi grassi della membrana cellulare, rappresenta lo strumento più adeguato per monitorare l'accumulo dei grassi e quindi valutare la condizione del soggetto sano, oppure che già presenti una problematica patologica riguardante l'assetto lipidico.

2. Lipidomica, membrana cellulare e acidi grassi

La lipidomica è uno strumento innovativo di diagnostica molecolare applicabile anche al monitoraggio di una grande varietà di condizioni di salute, in situazioni fisiologiche e patologiche, poiché fornisce una valutazione globale dell'equilibrio che si dovrebbe ottenere da alimentazione e metabolismo.

In particolare, la lipidomica raggiunge la sua massima capacità di valutazione quando viene eseguita su di una struttura cellulare altamente organizzata, come è la membrana cellulare. Difatti, la membrana è un compartimento estremamente importante per il corretto svolgimento delle

funzioni della cellula, ed è un “sensore” che varia e si adatta continuamente agli stimoli del metabolismo e dell’ambiente esterno (dieta, stress, agenti fisici e chimici).

La lipidomica permette di conoscere la condizione individuale e correlarla allo stato metabolico-nutrizionale, scoprendo eventuali squilibri che non hanno ancora dato luogo a patologie ed indicando la strategia su base nutrizionale-nutraceutica da attuare per recuperare lo stato ottimale. La strategia personalizzata è anche accoppiabile a scelte terapeutiche decise dal medico nel caso di patologie.

Il punto di osservazione è la membrana cellulare del globulo rosso, che viene esaminata per le varie tipologie di grassi saturi ed insaturi, mettendo in luce il bilanciamento tra le quantità e qualità di questi elementi.

3. Cosa sono gli acidi grassi?

Gli acidi grassi sono i costituenti di moltissimi tipi di lipidi biologici. Nel caso della membrana cellulare, essa è composta da molecole dette FOSFOLIPIDI organizzati nel tipico modello “a doppio strato”. Ogni molecola di fosfolipide è formata da una molecola di glicerolo a cui sono legati un gruppo polare (contenente fosfato) e due molecole di acidi grassi (Figura 1). La parte degli acidi grassi è idrofoba, perciò viene tenuta all’interno della struttura della membrana cellulare non a contatto con la parte acquosa.

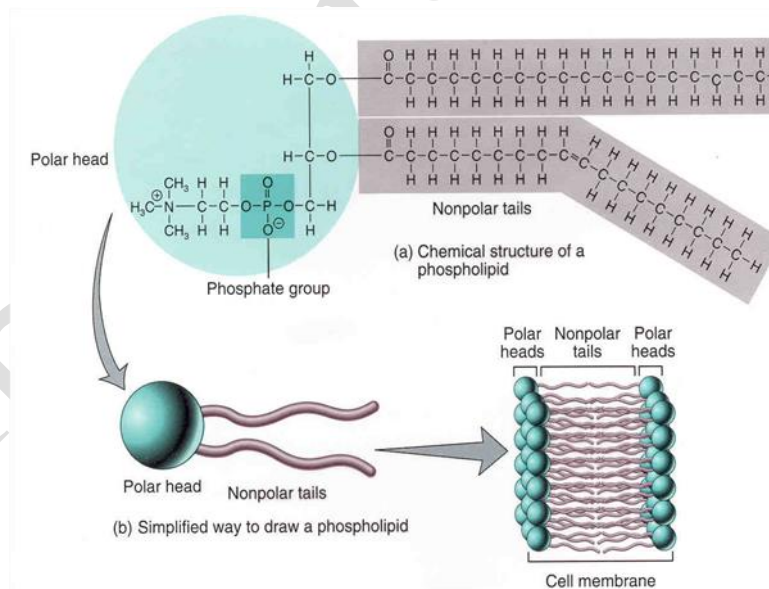


Figura1. Struttura di un fosfolipide e sua organizzazione nella membrana cellulare.

Gli acidi grassi possono essere classificati in due categorie principali, in base alla presenza o meno di doppi legami (Figura 2): saturi (SFA) e insaturi. Tra gli insaturi si possono distinguere altre due categorie di molecole lipidiche: i monoinsaturi (MUFA), ovvero acidi grassi con un solo doppio

legame, e i polinsaturi (PUFA), caratterizzati dalla presenza di due o più doppi legami. La presenza di insaturazioni (doppi legami) influenza le proprietà strutturali delle membrane cellulari in termini di fluidità e di permeabilità, ovvero se sono presenti doppi legami la struttura lipidica è più fluida e può lavorare in condizioni di maggiore permeabilità. I PUFA si distinguono a loro volta in: OMEGA-3 (n-3), il cui capostipite è l'acido alfa-linolenico (ALA), ed OMEGA-6 (n-6), che presenta l'acido linoleico (LA) come precursore.

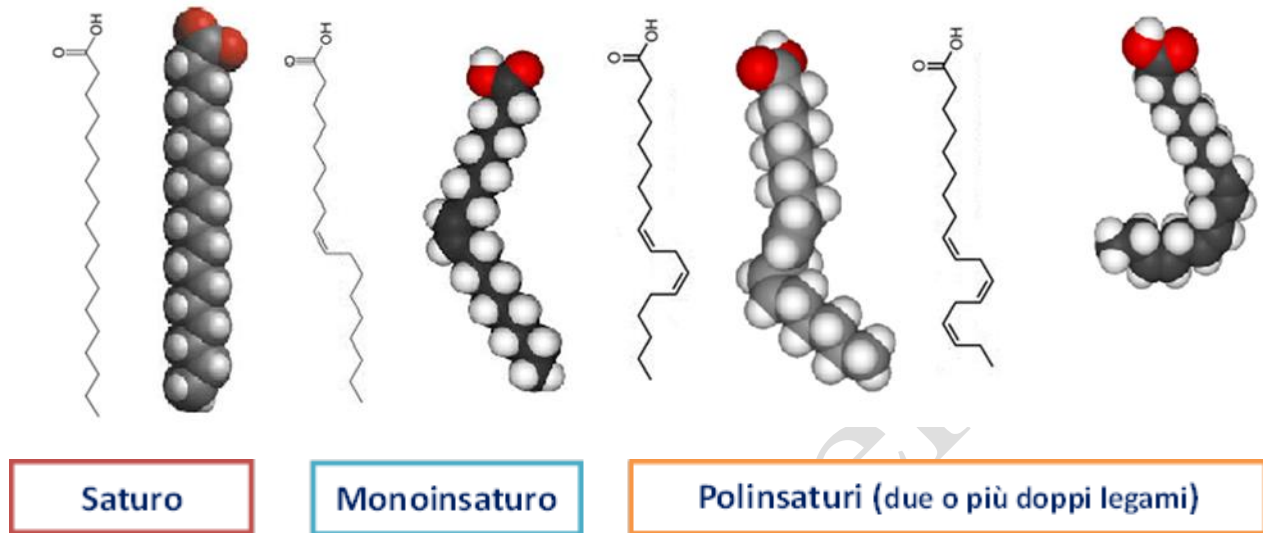


Figura 2. Esempi delle varie famiglie degli acidi grassi.

Questi acidi grassi sono definiti essenziali (EFA) in quanto DEVONO essere assunti attraverso l'alimentazione visto che l'uomo non possiede gli enzimi richiesti per la loro sintesi ex-novo. Gli acidi grassi saturi e monoinsaturi possono invece essere preparati per biosintesi. Gli EFA, una volta introdotti attraverso la dieta, entrano in una serie di trasformazioni ad opera di enzimi elongasi e desaturasi, dando luogo ad acidi grassi con più doppi legami e catene più lunghe. Dalla figura 3 si vede che la pista omega-6 dà come prodotto finale l'acido arachidonico (AA, 20:4), mentre l'acido docosaesaenoico (DHA, 22:6) è il prodotto finale della pista omega-3. Nella conoscenza generale, la pista omega-6 è definita INFIAMMATORIA perché porta alla sintesi di AA, da cui possono essere preparati alcuni mediatori del processo infiammatorio. La pista omega-3 è invece definita ANTI-INFIAMMATORIA, poiché dall'acido grasso EPA vengono generate molecole ad attività anti-infiammatoria. In realtà, la pista omega-6 è stata ampiamente rivalutata per il suo ruolo di generare molecole sia ad attività infiammatoria che ad attività anti-infiammatoria. Vari esempi sono disponibili: le lipoxine, generate dall'acido arachidonico con attività di risoluzione del processo infiammatorio; l'acido DGLA che viene ottenuto dal precursore omega-6 ed è substrato della ciclossigenasi per la preparazione di PGE1 ad attività anti-infiammatoria.

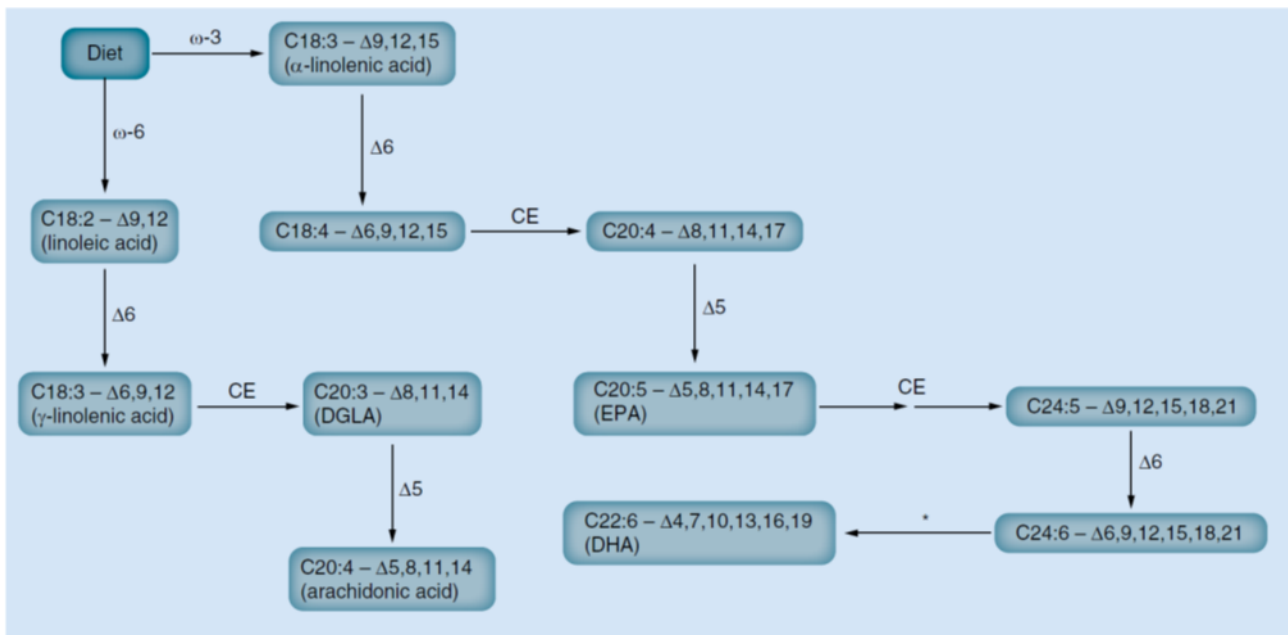


Figura 3. Le piste PUFA omega-6 e omega-3. Expert Rev. Mol. Diagn. 2012

Dalla figura, si vede che dai precursori omega-6 e omega-3, acido linoleico (18:2-ω6) e acido α-linolenico (ALA, 18:3-ω3) partono tutte le trasformazioni delle due piste utilizzando gli stessi enzimi (Δ6 desaturasi, elongasi e Δ5 desaturasi). Pertanto, l'esito delle due piste e dei corrispondenti metaboliti con attività infiammatoria oppure anti-infiammatoria dipenderà dal risultato della competizione tra i substrati per gli enzimi [8,9]. L'assunzione di elevate quote di omega-6 dalla dieta, non bilanciate dall'apporto di omega-3, è quindi responsabile di una attivazione della pista omega-6 e della prevalenza di stimoli dei mediatori di questa pista, che possono infine procurare un incremento dello stimolo infiammatorio.

4. Sovrappeso e acidi grassi

Gli adipociti, le cellule che compongono i tessuti adiposi, svolgono la funzione di immagazzinamento energetico o di ossidazione, in quest'ultimo caso "bruciando" gli acidi grassi a livello mitocondriale. Al momento attuale queste due attività sono state chiaramente attribuite a due diversi tipi di adipociti: la riserva di lipidi (sotto forma di trigliceridi) viene effettuata dall'adipocita bianco, mentre il fenomeno di trasporto dell'acido grasso libero al mitocondrio e la beta-ossidazione con produzione energetica, viene effettuata dall'adipocita bruno [10]. Va ricordato che il metabolismo lipidico è strettamente correlato alla funzionalità di diversi organi, quali fegato, pancreas, tessuto adiposo e al sistema nervoso centrale, che ricevono stimoli opportuni e danno luogo ad attivazione di segnali a cascata. Studi recenti hanno messo in evidenza un diretto coinvolgimento degli acidi grassi nella regolazione del metabolismo a livello dell'adipocita, ed in particolare è stato osservato che è la natura degli acidi grassi biosintetizzati e introdotti con la dieta ad influenzare l'insieme del metabolismo lipidico e la prevalenza di adipociti bianchi [11]. Una maggiore presenza di acidi grassi monoinsaturi e di acidi grassi polinsaturi della serie omega-6 ed omega-3 è correlabile alle minori dimensioni degli adipociti, mentre gli acidi grassi saturi sono associati ad un incremento sia nel numero (iperplasia) che nelle dimensioni (ipertrofia) delle cellule

adipose. Inoltre si è messo in evidenza che l'adipocita bianco, sottoposto a determinati stimoli, soprattutto di tipo adrenergico (noradrenalina che agisce su recettori β -adrenergici) collegati anche alla temperatura ambiente (minore di 22°C), può trasformarsi con uno shift metabolico in adipocita bruno (figura 4)[10].

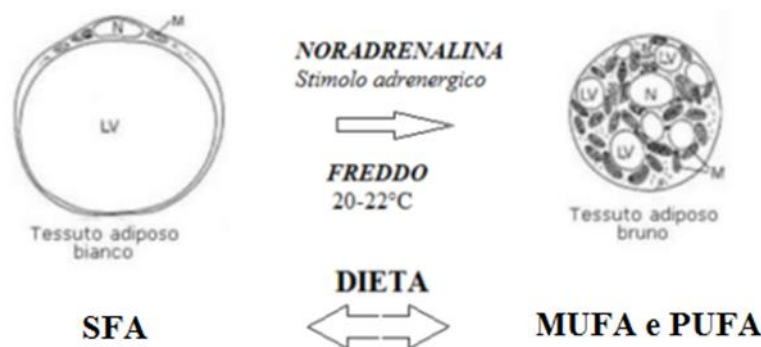


Figura 4. Shift metabolico tra adipocita bianco e bruno.

Lo shift metabolico consente di “smaltire” l'accumulo lipidico nell'attivazione della termogenesi, che è difatti attuata soltanto dall'adipocita bruno. Vi sono numerose cause del blocco dello shift metabolico e l'incremento di peso rappresenta un fenomeno complesso in cui sono coinvolti vari organi (fegato, pancreas, intestino, stomaco, cistifellea e sistema nervoso) che non possono essere qui esaustivamente esaminati. Sottolineiamo però che le abitudini alimentari e l'incremento del consumo di grassi non equilibrati porta al conseguente cambiamento della composizione di tessuti, con perdita di funzionalità ed attivazione di processi infiammatori e rappresentano senz'altro elementi fondamentali da dover considerare con attenzione nell'esame delle cause di incremento di peso.

La problematica dell'accumulo adiposo, ben conosciuta nell'aspetto clinico, può essere corredata dell'aspetto MOLECOLARE attraverso l'analisi del profilo lipidomico, così da scoprire le tipologie di acidi grassi che sono presenti nel soggetto, fornire l'interpretazione corretta dello stato metabolico, anche in relazione allo stile alimentare, ed attuare la strategia personalizzata al riequilibrio lipidico.

5. Sovrappeso e deficit nell'attività degli enzimi desaturasi

La lipidomica eseguita in soggetti che aumentano di peso, evidenzia una risposta metabolica con aumento di attività di enzimi desaturasi. Come si vede dalla Figura 5, l'enzima delta-9 desaturasi si attiva per la maggiore presenza di acido palmitico formando a cascata gli acidi monoinsaturi palmitoleico, oleico e vaccenico. Anche l'eccesso della pista omega-6 attiva il corrispondente enzima, delta-6 desaturasi con maggiore trasformazione verso la produzione di acido gamma-linolenico, a rischio di attivazione infiammatoria (vedi Figura 3) [12].

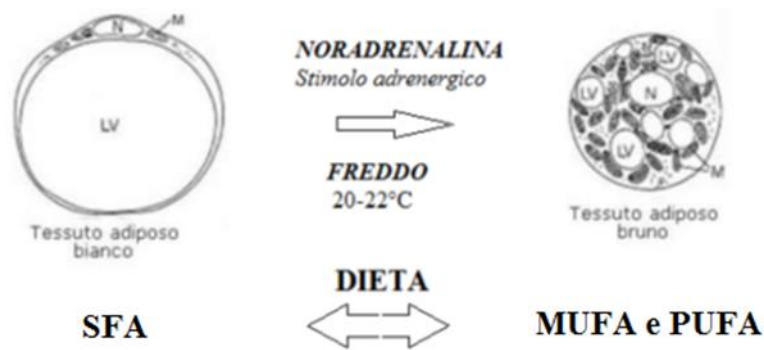


Figura 5. Trasformazioni di acidi grassi saturi a monoinsaturi [9].

6. Sovrappeso, stress radicalico ed infiammazione: una triade inevitabile

Negli ultimi anni particolare attenzione è stata rivolta, nell'ambito di diverse patologie, al fenomeno dello "stress radicalico", soprattutto dal punto di vista della sua correlazione alla sindrome metabolica, che è alla base della triade obesità-diabete-infiammazione [13].

La cellula risponde alle condizioni di STRESS CELLULARE attivando difese sia di tipo molecolare che enzimatico (Figura 6).



Figura 6. Fattori che determinano una condizione di stress cellulare

La membrana cellulare è un sito esposto e predisposto a ricevere segnali dall'ambiente esterno e può rappresentare quindi il primo bersaglio in condizioni di stress cellulare. Le molecole di lipidi presenti sulla membrana cellulare fanno parte del sistema di risposta allo stress. Un primo meccanismo di risposta è il rilascio di molecole di fosfolipidi, che danno luogo a MEDIATORI, attivando la risposta di tipo infiammatorio ed ossidativo. In secondo luogo, dal rilascio dei

fosfolipidi ne consegue un rimodellamento, ovvero l'entrata di altri fosfolipidi, che dovrebbe avvenire lasciando inalterate le funzioni di membrana, ovvero garantendo l'omeostasi. Nel ciclo di rimodellamento lipidico, la nutrizione con adeguato bilanciamento dei grassi è di grande importanza per mantenere l'omeostasi nella membrana. Stili di vita ed alimentazione non adeguati compromettono questo delicato ciclo e possono quindi determinare il cambiamento sfavorevole della funzionalità di membrana. I radicali liberi possono aggravare questo squilibrio quando sono in eccesso, e quindi creano un eccesso di metaboliti ossidati ed aldeidici, nonché di acidi grassi trans. Quest'ultima trasformazione, effettuata soprattutto dai radicali allo zolfo (RSS), prende il nome di ISOMERIZZAZIONE CIS-TRANS con il cambiamento della geometria dell'acido grasso insaturo naturale cis (struttura ripiegata) alla struttura non naturale di tipo TRANS, che diviene molto più simile a quella lineare dei saturi. La trasformazione della geometria in TRANS per gli acidi grassi modifica profondamente le proprietà del doppio strato lipidico, rendendolo meno fluido e permeabile (Figura 7).

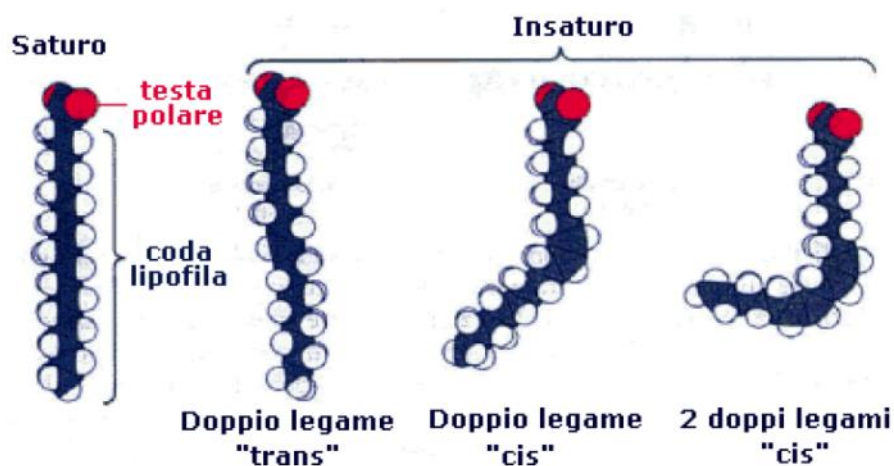


Figura 7. Diversa struttura e geometria degli acidi grassi

Le trasformazioni della membrana e le conseguenze del rimodellamento possono essere messe in luce dall'analisi lipidomica, che comprende gli isomeri trans dell'acido oleico e acido arachidonico, come biomarcatori dello stress radicalico [14,15,16].

7. Uno sguardo alla casistica: cosa succede nel sovrappeso?

Dall'analisi della banca dati lipidomica, contenente profili lipidomici della membrana cellulare eritrocitaria di circa 2500 soggetti, è stato possibile studiare il gruppo di individui in sovrappeso e caratterizzarne il profilo rispetto agli individui sani. Il gruppo è composto da 254 soggetti sovrappeso ($26 \leq \text{BMI} \leq 29$) ed il loro profilo emerso presenta le seguenti differenze statisticamente significative rispetto ai controlli:

- eccesso di SFA totali

- riduzione di MUFA
- deficit di acido linoleico
- eccesso di acido arachidonico
- deficit di DHA
- rapporto omega-6/omega-3 in eccesso

Pertanto nel sovrappeso si verifica un eccesso di SFA, provenienti sia dalla dieta che dalla biosintesi endogena, quest'ultima stimolata dall'incremento dei livelli insulinici, che coinvolge a sua volta il consumo di carboidrati. Nell'iniziale accumulo adiposo l'incremento degli acidi grassi saturi è accompagnato dalla riduzione dei livelli di acidi grassi monoinsaturi. La membrana va perdendo progressivamente caratteristiche favorevoli di fluidità. Inoltre, un iniziale stato di stress ossidativo porta ad evidenziare la perdita dei livelli di acido linoleico (18:2, omega-6) e dell'acido grasso polinsaturo omega-3, DHA. I PUFA sono elementi indispensabili per la fluidità di membrana, nonché il DHA è un elemento essenziale per la funzionalità nervosa. Queste trasformazioni sono cruciali per la composizione dei diversi tessuti, facendone perdere la funzionalità.

8. Perché scegliere la lipidomica come terapia di supporto nel trattamento del sovrappeso?

L'analisi comprende la determinazione dei livelli di acidi grassi saturi, monoinsaturi e polinsaturi (omega-3 ed omega-6) incluso quelli di tipo trans, marker di stress radicalico, dell'assetto di queste famiglie, nonché di indicatori di squilibrio e di funzionamento enzimatico per arrivare ad un'interpretazione personalizzata dei valori trovati sulla base dei principi della lipidomica [8]. Viene utilizzata la membrana eritrocitaria che è ben nota come cellula "reporter" dei tessuti e del metabolismo generale, collegato a nutrizione, stili di vita e salute [17]. Nella tabella seguente vengono indicati i valori dei principali acidi grassi e indici di squilibrio della biosintesi lipidica con i valori di intervalli ottimali nella popolazione italiana [18].

| FA residues | Acronym | Normal values |
|------------------------|---------|---------------|
| C16:0 | | 17-27 |
| C16:1-Δ9 | | 0.2-0.5 |
| C18:0 | | 13-20 |
| C18:1-Δ9 | | 9-18 |
| C18:1-Δ11 | | 0.7-1.3 |
| C18:2-Δ9,12 | LA | 9-16 |
| C20:3-Δ8,11,14 | DGLA | 1.9-2.4 |
| C20:4-Δ5,8,11,14 | AA | 13-17 |
| C20:5-Δ5,8,11,14,17 | EPA | 0.5-0.9 |
| C22:6-Δ4,7,10,13,16,19 | DHA | 5-7 |
| Total saturated FA | SFA | 30-45 |
| Total MUFA | MUFA | 13-23 |
| Total PUFA | PUFA | 28-39 |
| SFA/MUFA | | 1.7-2 |
| ω-6/ω-3 | | 3.5-5.5 |
| Sum of mono-trans | TRANS | ≤0.4 |

Trattato Italiano di Medicina di Laboratorio - Diagnostica molecolare nella Medicina di Laboratorio (vol IX).

La lipidomica è lo strumento ideale per controllare, nell'individuo in sovrappeso, lo stato di acidi grassi monoinsaturi (palmitoleico ed oleico), nonché le piste omega-6 ed omega-3 consentendo la valutazione dello stato pro-infiammatorio. Inoltre con gli acidi grassi trans l'analisi lipidomica include la valutazione dello stress radicalico, evidenziando la necessità di associare un'adeguata copertura antiossidante e anti-radicalica. Il monitoraggio degli acidi grassi della membrana in caso di sovrappeso consente di mettere in atto una strategia mirata al ripristino dell'equilibrio della membrana. Può coadiuvare interventi di tipo dietetico, farmacologico e strumentale, prevenendo l'ulteriore accumulo di massa adiposa che può condurre all'obesità, condizione caratterizzata da un profilo lipidomico ulteriormente trasformato.

Pertanto, il risultato offerto al Medico e al Nutrizionista è un supporto completo per la comprensione del metabolismo lipidico che, combinato con altri parametri clinici ed anamnestici del paziente, permette l'individuazione dei punti chiave di PERSONALIZZAZIONE della terapia di supplementazione ed integrazione nutraceutica (Figura 8).



Figura 8. Lipidomica e valutazione delle condizioni del soggetto.

9. Bibliografia

- [1] Doak C.M., et al. *Obes. Rev.* 2012, 13, 174–191.
- [2] *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO consultation.* WHO Regional Office for Europe Geneva, 1998.
- [3] Branca F, Nikogosian H, Lobstein T (eds). *The Challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response.* WHO Regional Office for Europe: Copenhagen, 2007.
- [4] World Health Organization- *Noncommunicable Diseases Country Profiles*, 2011.

- [5] Spinelli A., Lamberti A., Baglio G., Andreozzi S., Galeone D. (Ed.). OKkio alla SALUTE: sistema di sorveglianza su alimentazione e attività fisica nei bambini della scuola primaria. Risultati 2008. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/24).
- [6] Bays H.E., *Obes. Res.* 2004, 12, 1197.
- [7] Willet, W.C. *Obes. Rev.* 2002, 3, 59.
- [8] Ferreri C., Chatgialloglu C. Membrana cellulare e lipidomica. La salute della medicina molecolare. Istituto per la Sintesi Organica e la Fotoreattività CNR Ed. (Roma), 2011.
- [9] Ferreri C., Chatgialloglu C., *Expert Rev. Mol. Diagn.* 12 (7), 767, 2012
- [10] Cypess A.M. et al. *New Eng. J. Med.* 2009, 360, 1509.
- [11] Garaulet M. et al. *Int. J. Obesity* 2006, 30, 899.
- [12] Warensjö E., et al. *Nutr. Metab. Cardiovascul. Dis.* 2006, 16, 1286.
- [13] Dandona P., et al. *Circulation* 2005, 111, 1448.
- [14] Ferreri, C., Trans Fatty Acids and Oxidative Transformations by Free Radicals: the Role in Health, In: *Fatty Acids in Health Promotion and Disease Causation*, Watson, R.R. ed. AOCS Press 2009.
- [15] Ferreri C., et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 15184.
- [16] Chatgialloglu C., et al. *Chem. Rev.* 2014, 114, 255.
- [17] Elizondo A., et al. *Obesity* 2007, 15, 24.
- [18] Iorio E.L., Ferreri C. In: *Trattato Italiano di Medicina di Laboratorio- Diagnostica molecolare nella Medicina di Laboratorio (vol IX)*. Balestrieri C., D'Amora M., Giornano A., Napoli C., Pavan A. (Eds.). Piccin, Padova, Italy, 341–359 (2009)

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

Lipinutragen Srl