

Lipidomic Test : importanza degli acidi grassi ed analisi dei lipidi di membrana

1. LA MEDICINA PREVENTIVA
2. LIPIDI E ACIDI GRASSI
3. ACIDI GRASSI Omega-6 E Omega-3
 - 3.1 Eicosanoidi
 - 3.2 Metabolismo degli acidi grassi essenziali
 - 3.3 I PUFA nella clinica
 - 3.4 I PUFA in gravidanza e nell'anziano
4. BILANCIO TRA Omega-6 E Omega-3 E PATOLOGIE CORRELATE
5. IL LIPIDOMIC PROFILE
 - 5.1 Utilità del test e campi di applicazione
6. GUIDA INFORMATIVA SUGLI ACIDI GRASSI TESTATI
 - 6.1 Acidi grassi poliinsaturi (PUFA)
 - 6.2 Acidi grassi saturi (SFA)
 - 6.3 Acidi grassi monoinsaturi (MUFA)
7. ACIDI GRASSI E DIETA
 - 7.1 Tabella LARN
8. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. LA MEDICINA PREVENTIVA

Negli ultimi decenni la scienza medica ha lavorato al fine di fornire dati rilevanti sull'origine, sull'evoluzione e sulla cura delle malattie. Oggi ci si affaccia ad un nuovo capitolo della medicina occidentale che ha l'obiettivo, questa volta, di prevenire (è noto infatti che il 30-50% delle malattie si possono prevenire).

La sfida passa nelle mani dei medici e dei professionisti nel campo della salute. Questi hanno il compito di diffondere efficacemente il ruolo e l'importanza della prevenzione per:

1. migliorare la qualità della vita
2. aumentare la longevità della popolazione
3. ridurre la sofferenza ed il costo (anche in termini economici) della malattia sia sull'individuo che sulla comunità.

Nella pratica la prevenzione, partendo sempre dalla corretta informazione e consapevolezza dell'individuo, si avvale di numerosi strumenti quali:

- adottare un corretto stile di vita (corrette abitudini alimentari, costante ma moderata attività fisica, buon equilibrio psico-fisico);
- campagne di prevenzione sanitaria;
- indici predittivi di stati patologici e monitoraggio di tali dati nel tempo (diagnostica di laboratorio finalizzata all'individuazione di dati e screening).

2. LIPIDI E ACIDI GRASSI

I lipidi sono componenti fondamentali dell'organismo umano, sono composti organico ternari (carbonio, idrogeno, ossigeno).

I lipidi possono essere sia di origine animale che vegetale, rappresentano la fonte più consistente di energia contenuta negli alimenti e svolgono importanti funzioni:

- fungono da riserva energetica (1 g fornisce circa 9 kcal);
- sono costituenti delle membrane cellulari (funzioni strutturali);
- sono costituenti delle lipoproteine;
- concorrono alla sintesi di sostanze ormonosimili, regolatrici del sistema cardiovascolare, della coagulazione, della funzionalità renale e del sistema immunitario [1, 2]
- consentono alle vitamine liposolubili di essere veicolate come substrati per importanti reazioni biochimiche.

I lipidi semplici (trigliceridi) sono costituiti da una molecola di glicerolo legata, a sua volta, a 1, 2 o 3 molecole di acidi grassi.

Gli acidi grassi (AG), costituiscono una delle componenti biologiche di maggior interesse.

Svolgono funzioni strutturali, energetiche e metaboliche. Chimicamente sono catene acidiche lineari, monocarboniose, di lunghezza variabile. Contengono generalmente un numero pari di atomi di carbonio, anche se in natura sono presenti acidi grassi a catena dispari. Si distinguono tra loro per:

- il numero di atomi di carbonio che compongono la molecola (acidi grassi a catena corta, media, lunga, molto lunga);
- la configurazione dei doppi legami presenti all'interno delle molecole (cis, trans);
- il grado di in saturazione.

A questo proposito, gli acidi grassi possono essere classificati in saturi o insaturi a seconda del livello di saturazione degli atomi di carbonio con l'idrogeno.

Gli acidi grassi saturi (SFA) (Fig. 1) sono costituiti da catene carboniose in cui tutti gli atomi di carbonio sono saturati da atomi di idrogeno. Queste molecole risultano stabili

all'ossidazione e al calore. Gli SFA conferiscono alle membrane cellulari una struttura rigida che non facilita la comunicazione e gli scambi intercellulari, indispensabili al buon mantenimento dell'equilibrio fisiologico. Gli SFA sono contenuti nei grassi animali come, ad esempio, burro, burro di cacao, olio di cocco, carni, lardo.

Gli acidi grassi insaturi (Fig. 1) si possono suddividere in monoinsaturi (MUFA) e poliinsaturi (PUFA) secondo la presenza di uno o più doppi legami. Questa insaturazione fa sì che la catena carboniosa sia molto flessibile, ciò permette una buona funzionalità delle membrane cellulari.

Gli acidi grassi insaturi sono più sensibili ai processi di ossidazione rispetto agli acidi grassi saturi. Il grado di insaturazione è, in termini clinici, un dato importante in quanto il consumo di grassi saturi ha gravi implicazioni sulla salute.

Gli acidi grassi insaturi sono abbondanti negli alimenti vegetali; ne sono ricchi oli di oliva, di mais, di girasole, olio di semi di lino, noci, nocciole, arachidi.

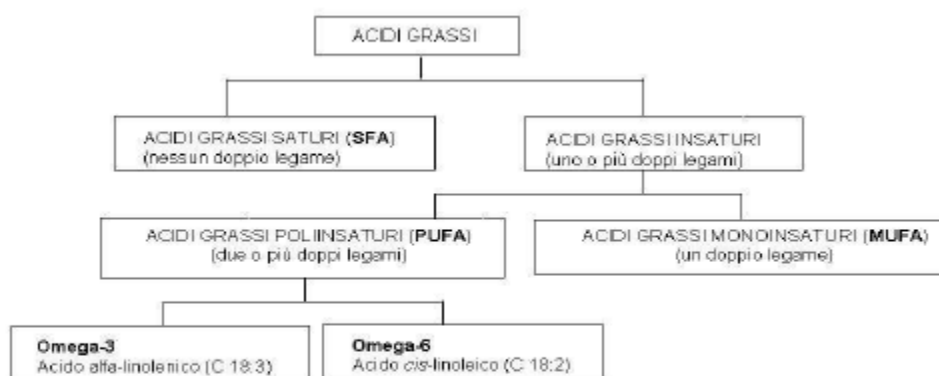


Fig. 1. Classificazione degli acidi grassi

3. ACIDI GRASSI Omega-6 E Omega-3

L'aspetto chimico-strutturale di maggior rilievo che differenzia i grassi saturi dagli insaturi consta, come detto nel paragrafo precedente, in una maggiore "flessibilità" della molecola che si insatura dove sono presenti i doppi legami. La molecola carboniosa presenta dei punti di "torsione" proprio in corrispondenza dei doppi legami, risultando così meno rigida. Da un punto di vista morfo-funzionale il fenomeno si traduce in una maggiore fluidità della membrana cellulare di cui gli acidi grassi sono una componente di rilievo.

Un esempio chiarificatore: se la membrana cellulare dei globuli rossi è elastica (quindi ricca di grassi insaturi), i globuli rossi stessi possono più agevolmente deformarsi durante il loro transito lungo i capillari, svolgendo appropriatamente la loro funzione.

L'organismo umano è in grado di sintetizzare, a partire da glucosio e amminoacidi, gli acidi grassi. Alcuni acidi grassi poliinsaturi sono definiti essenziali, in quanto non sono sintetizzati dall'organismo ma devono essere introdotti con gli alimenti. Le ragioni per cui è stata posta particolare attenzione al ruolo degli acidi grassi essenziali è che sono costituenti di tutte le membrane biologiche di ogni tessuto del corpo e ne determinano le proprietà [3]. Vi sono due serie di acidi grassi essenziali: gli omega-6 (n-6) il cui precursore è l'acido cis-linoleico (LA) e gli omega-3 (n-3) derivati dall'acido alfa-linolenico (LNA). Gli omega-3 sono oggi molto studiati per il ruolo che giocano nella funzione cardiovascolare.

I precursori di omega-3 e omega-6 non hanno di per se stessi un'attività biologica, ma richiedono trasformazioni biochimiche specifiche (Fig 2). Le due serie omega-3 e omega-6 competono per lo stesso sistema enzimatico che permette la trasformazione dei capostipiti nei rispettivi derivati metabolicamente attivi [3].

Gli omega-6 e gli omega-3 della membrana cellulare subiscono trasformazioni ad opera degli enzimi cicloossigenasi e lipoossigenasi dando origine agli eicosanoidi.

3.1 Eicosanoidi

Gli eicosanoidi sono sostanze ad azione ormonosimile e rappresentano il prodotto finale del metabolismo degli acidi grassi poliinsaturi n-3 ed n-6. Gli eicosanoidi possiedono un ruolo fondamentale nell'attivazione e nella modulazione di processi intracellulari e nella fase di trasduzione del segnale. Queste molecole hanno una emivita molto breve ed un'alta reattività. Gli eicosanoidi si possono suddividere in prostaglandine (PGs), leucotrieni (LTs) e trombossani (TXs).

In particolare:

- le PG1, ad effetto neutro o altamente positivo, sono sintetizzate a partire dall'acido gamma-linoleico (C 18:2; n-6). Queste prostaglandine hanno azione vasodilatatrice, inibiscono l'aggregazione piastrinica e le reazioni infiammatorie. L'acido gammalinoleico non può dare i leucotrieni;
- le PG2 ad azione vasoconstrictrice, derivano dall'AA (C 20:4; n-6);
- le PG3, antinfiammatorie, sono sintetizzate a partire dall'acido alfa-linolenico (C 18:3; n-3);
- i leucotrieni proinfiammatori della serie 4 (LTB4) derivano dall'AA.
- i trombossani (TX) derivano dall'AA.

Una importante azione dell'acido eicosapentaenoico (EPA; n-3) è quella di competere con l'acido arachidonico (AA; n-6) in modo da prevenire la conversione dell'AA stesso in metaboliti pro-infiammatori [3].

Da quanto esposto, e come vedremo più avanti, si evince l'importanza di un sostanziale equilibrio nell'apporto degli acidi grassi omega-6 e omega-3. Entrambi elaborano eicosanoidi, ma aventi azione tra loro contrapposta. Genericamente si può affermare che gli eicosanoidi n-6 derivati dall'AA esercitano una azione pro-infiammatoria (protrombotica, aterogena e promuovono la proliferazione cellulare), mentre gli n-3 derivati dall'EPA esercitano un'azione antinfiammatoria (antitrombotica, antichemiotattica, antivasocostrittrice) [4].

In particolare gli eicosanoidi derivati dalle serie n-3 e n-6 esplicano azioni tra loro opposte nei confronti di:

- proliferazione cellulare;
- risposta immunitaria;
- aggregazione piastrinica;
- vasocostrizione/vasodilatazione dei vasi sanguigni;
- risposta al dolore;
- aspetti comportamentali e funzioni cognitive.

3.2 Metabolismo degli acidi grassi essenziali

I precursori degli acidi grassi essenziali (AGE) possono essere allungati (elongasi) e desaturati (desaturasi) dando origine all'acido arachidonico (AA), all'acido di-homo-gammalinolenico e all'acido eicosapentaenoico (EPA). La biosintesi degli acidi grassi avviene principalmente a livello del tessuto epatico, in misura minore in tessuti extraepatici (sistema nervoso centrale, piastrine, neutrofili, miociti). Il metabolismo delle due serie n-6 ed n-3 segue vie totalmente distinte. Infatti un acido grasso n-3 non può essere trasformato in un acido grasso n-6 e viceversa. Tuttavia, sia gli n-6 che gli n-3 possono essere allungati e desaturati attraverso processi catalizzati dagli stessi enzimi. Pertanto, come già detto in precedenza, competono per lo stesso sistema enzimatico. L'azione di desaturazione si concretizza nel reticolo endoplasmico su cui sono attivi gli enzimi elongasi e desaturasi [5, 6].

L'attività dell'enzima delta-6-desaturasi, enzima chiave del metabolismo degli acidi grassi essenziali, è influenzata negativamente da diversi fattori, come ad esempio carenze mineralvitaminiche, squilibri ormonali, patologie croniche, digiuno, dosi elevate di alcool. Questo può comportare la necessità di un apporto anche di acidi grassi derivati metabolicamente come l'acido arachidonico, l'acido eicosapentaenoico e docosaesaenoico, prodotti rispettivamente dal metabolismo degli acidi cis-linoleico e alfa-linolenico [7].

Come già specificato ampiamente, i capostipiti degli acidi grassi essenziali (acido alfa-linolenico LNA; acido cis-linoleico LA) devono essere introdotti nell'organismo attraverso la

dieta. Questi acidi grassi per desaturazione e allungamento danno origine, rispettivamente, all'acido eicosapentaenoico (EPA), all'acido di homo-gamma-linolenico e all'acido arachidonico (AA) (Fig. 2). L'assunzione di n-3 è importante perché questa classe di acidi grassi fornisce energia e atomi di carbonio indispensabili per l'organismo [8].

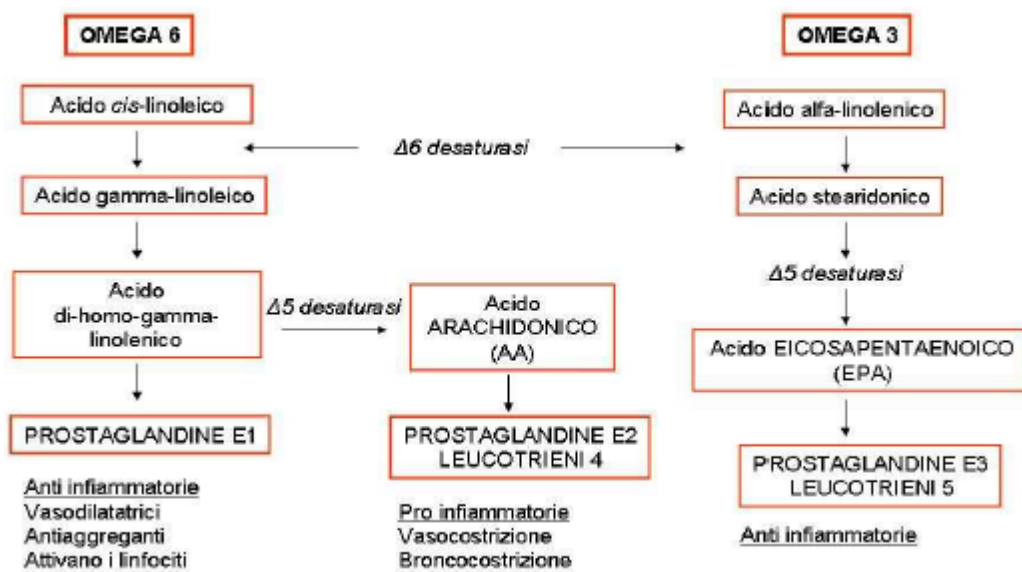


Fig.2. Scema del metabolismo degli acidi grassi essenziali omega-6 e omega-3.

E' stata riconosciuta agli acidi grassi poliinsaturi n-3 ed n-6 la capacità di influenzare le vie metaboliche e la crescita cellulare. Ad esempio: l'LA inibisce l'iperproliferazione dei cheratinociti, l'AA promuove la crescita di cellule tumorali in vitro e stimola la conversione di preadipociti in adipociti [8]. Gli n-3 possono agire come ormoni e controllare l'attività di fattori di trascrizione. Questo dimostra che gli AGE ed i loro metaboliti non sono soltanto molecole in grado di fornire energia, ma possono anche regolare il metabolismo [8].

Durante lo sviluppo, ma anche nella vita adulta, è richiesto un adeguato apporto di acidi grassi essenziali che è indispensabile per il mantenimento di diverse funzioni dell'organismo (es. funzionalità della retina, reattività dei sistemi immunitario ed infiammatorio, performance cardiovascolare), ma soprattutto risultano rilevanti le funzioni ascrivibili ai loro derivati a catena lunga: AA (n-6), EPA e DHA (n-3). Tuttavia, diversi fattori possono interferire con il metabolismo degli AGE a livello delle desaturasi, provocando così effetti negativi sull'organismo [8].

In letteratura sono descritti diversi esempi a riguardo:

un regolare esercizio fisico influenza la composizione in acidi grassi delle membrane delle cellule muscolari. E' stato dimostrato che nei muscoli "allenati" il contenuto di acido oleico (n9) e DHA (n-3) è significativamente più elevato così come significativa risulta la diminuzione del rapporto n-6/n-3. E' stato ipotizzato che l'alterazione dell'attività di desaturasi ed elongasi potrebbe influenzare il profilo degli acidi grassi nel muscolo scheletrico, anche se non è ancora stato dimostrato in maniera esaustiva [8];

La resistenza all'insulina è direttamente correlata alla componente fosfolipidica di membrana [9, 10]. In particolare la sensibilità al peptide è correlata a bassi livelli circolanti di LA, alti livelli di acido palmitico e ad una modificata attività degli enzimi della famiglia delle desaturasi (-9, -6, -5). Quindi l'insulino-resistenza è associata a basse concentrazioni di PUFA e ad un'alta concentrazione di acidi grassi saturi nella membrana della fibromiocellula [8];

La carenza di vitamina B6 in generale, ma nei soggetti anziani in particolare, è associata ad una alterata attività desaturasica (-6) [11]. Inoltre uno studio sperimentale ha dimostrato l'influenza della vitamina E, in misura non univoca per tutti i tessuti, sull'attività desaturasica (-6) [12].

3.3 I PUFA nella clinica

Una copiosa quantità di studi clinici e sperimentali ha messo in evidenza il ruolo dei PUFA nei confronti di diverse patologie. Il dosaggio dei PUFA sembra possedere un impatto clinico che evoca un crescente interesse.

Patologie cardiovascolari: i PUFA n-3 esercitano un effetto protettivo nei confronti della malattia coronarica acuta, riducono la severità dell'aritmia cardiaca e ad alte dosi, possono ridurre la pressione arteriosa [8, 13, 14]. Alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato che l'effetto protettivo avviene anche a bassi dosaggi di assunzione quotidiana. Albert e colleghi

[15] hanno dimostrato che è sufficiente un'unica assunzione di pesce alla settimana per evidenziare una diminuzione di morte improvvisa del 52%. Inoltre un trial clinico (caso/controllo) della durata di 3 anni e mezzo ha dimostrato che il consumo di pesce e olio di pesce è correlato ad una diminuzione del 20% della morte in generale, di 30% della morte per patologie cardiovascolari e del 45 % di morte improvvisa [16]. I PUFA n-3 hanno un effetto positivo anche sulla re-stenosi coronarica in pazienti sottoposti a bypass, riducendone l'incidenza [17, 18].

Malattie trombofiliche: l'azione antitrombotica dei PUFA n-3 comporta molteplici aspetti e consiste nella diminuzione dell'aggregazione piastrinica, diminuzione della produzione di trombano TXA₂, diminuzione della viscosità ematica, prolungamento del tempo di emorragia [8, 14].

Dislipidemie: tanto gli n-3 che gli n-6 esercitano un'azione ipolipidemizzante in quanto si sostituiscono ai grassi saturi della dieta. I maggiori effetti benefici sono imputabili agli n-3 che inducono un calo dei trigliceridi circolanti [19]. Inoltre è noto che l'assunzione di olio di pesce porta ad una diminuzione della colesterolemia e che l'assunzione di PUFA è correlata ad una riduzione della sintesi epatica di VLDL e trigliceridi [20].

Diabete: abbiamo già accennato al ruolo dei PUFA nella genesi dell'insulinoreistenza. Studi clinici hanno evidenziato l'associazione inversa fra iperinsulinemia, insulino-resistenza e concentrazioni di PUFA nella membrana cellulare. Il diabete di tipo 2 è caratterizzato, fra l'altro, dalla tendenza alla trigliceridemia. Anche se un discreto numero di studi ha dimostrato che il consumo di olio di pesce (ricco di acidi grassi n-3) riduce in maniera significativa i livelli circolanti di trigliceridi, non è sempre possibile invece assistere ad una normalizzazione della glicemia [8].

Malattie infiammatorie croniche: si è accennato all'azione antiflogistica dei PUFA n-3. Una serie di studi ha posto in evidenza il coinvolgimento di questi nella ridotta sintesi di citochine

pro-infiammatorie e di molecole di adesione leucocitaria [21]. È stata evidenziata la correlazione fra il consumo di PUFA n-6 e l'insorgenza di flogosi intestinali, al contrario gli acidi grassi n-3 concorrono per l'attenuazione della risposta infiammatoria [22]. Malattie quali artrite reumatoide [23, 24, 25] e colite ulcerosa [8] conoscono miglioramenti apprezzabili del quadro clinico dopo supplementazione dietetica con PUFA n-3. La somministrazione di n-3 a volontari sani è associata alla riduzione della sintesi di mediatori della flogosi come l'IL1, il trombossano β_2 e le prostaglandine PGE2 [26, 27, 28, 29].

Psoriasi: un ruolo chiave nella patogenesi di questa malattia è svolto dall'alterato metabolismo dell'AA che è associato ad elevati livelli di prodotti delle lipossigenasi, soprattutto l'acido 12-idrossieicosatetraenoico (12-HETE). La supplementazione con n-3, in aggiunta al trattamento standard, ha portato ad una forte riduzione di 12-HETE e altri derivati delle lipossigenasi. Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che la somministrazione di n-3 prolunga l'effetto benefico dei raggi ultravioletti (UVB) [8, 30].

Sindrome depressiva: in uno studio recente [31] è stata valutata la componente depressiva in pazienti post-infartuati. Nel gruppo dei pazienti sono stati riscontrati bassi livelli di n-3 unitamente ad un più alto rapporto n-6/n-3 in paragone al gruppo di controllo. Tuttavia, non sono stati riscontrati segni di flogosi attiva (normali livelli di CRP).

Metabolismo osseo: L'analisi dei lavori esaminati in una recente review sistematica [32], porta gli autori a concludere che negli esperimenti animali è stata provata l'efficacia positiva degli n-3 per la salute dell'osso anche se i dati non permettono di considerare gli acidi grassi n-3 utili nella profilassi dell'osteoporosi. Tuttavia, viste le differenze fra assetto lipidico animale e umano e la poliedricità degli studi su pazienti, non è ancora possibile attualmente trarre conclusioni definitive circa gli effetti benefici dei PUFA sul metabolismo osseo.

3.4. I PUFA in gravidanza e nell'anziano

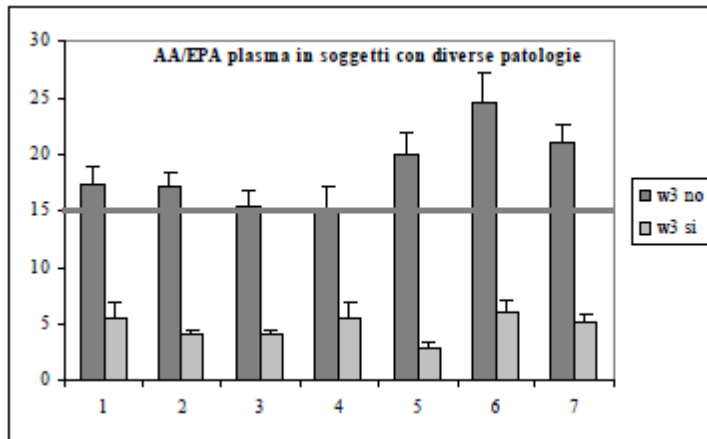
Gli acidi grassi essenziali e i loro derivati svolgono un ruolo fondamentale in gravidanza, stato in cui si ha un aumento dei tessuti materni, placentari e fetali; pertanto una adeguata assunzione è importante in caso di ipertensione gravidica, di minaccia di aborto prematuro e per favorire l'accrescimento fetale. Vi sono dati che dimostrano l'aumento della mobilizzazione di DHA. Questo acido grasso poliinsaturo è un costituente delle membrane, delle sinapsi neuronali e del sistema visivo. E' stato inoltre osservato l'aumento del trasferimento di DHA dalla madre al feto al progredire della gravidanza. Un altro accorgimento importante è quello di fornire al neonato un adeguato apporto di acidi grassi, in particolare PUFA. Molti studi clinici dimostrano che le formulazioni di latte arricchite con PUFA permettono uno sviluppo ottimale delle funzioni retiniche, motorie e cognitive sia nei neonati a termine che pre-termine [33]. La capacità di immagazzinamento dei PUFA da parte del feto e l'allattamento al seno del neonato, sembrano soddisfare i fabbisogni; tuttavia, alcuni problemi potrebbero insorgere nei prematuri, a causa di un insufficiente accumulo di riserve di questi grassi o del fatto che spesso non vengono nemmeno allattati al seno.

E' stato osservato che nell'anziano l'apporto di piccole quantità di acido linolenico (18:3, n-3) e stearidonico (18:4, n-3) influenza positivamente il metabolismo degli acidi grassi poliinsaturi. Questo permette una sintesi equilibrata di eicosanoidi con un conseguente miglioramento dell'attività delle membrane cellulari e dei sistemi enzimatici ad esse collegati

[34]

4. BILANCIO TRA Omega-6 E Omega-3 E PATOLOGIE CORRELATE

Il seguente grafico mostra il livello medio del rapporto AA/EPA valutato su un campione rappresentativo di soggetti affetti da patologie differenti che integrano con omega-3 e che non integrano:



Legenda:

1. Patologie infiammatorie
2. Patologie tumorali
3. Patologie metaboliche
4. Patologie cardiovascolari
5. Allergie
6. Patologie cutanee
7. Patologie del sistema nervoso e degenerative

Sulla base di quanto fino ad ora esposto emerge l'importanza dell'apporto dietetico degli acidi grassi essenziali, i cui metaboliti attivi esercitano funzioni biologiche fra loro opposte a seconda che derivino dagli acidi grassi della serie n-3 o n-6.

Il giusto equilibrio fra le due famiglie di acidi grassi è dunque fondamentale per il mantenimento o il ripristino delle condizioni di buona salute.

L'alimentazione gioca un ruolo fondamentale. La quantità e la qualità di acidi grassi essenziali introdotti attraverso la dieta influenza inequivocabilmente la quantità di omega-3 e omega-6 nel nostro organismo e, di conseguenza, la produzione di eicosanoidi. In realtà ciò che più conta è un approvvigionamento adeguato di omega-3 ed il mantenimento di un giusto equilibrio tra omega-6 e omega-3. Il mantenimento di questo equilibrio è di rilevante importanza nella prevenzione di alcune patologie (es. malattie cardiovascolari) e nella terapia

di forme patologiche immunoallergiche e legate ad errori del metabolismo lipidico [40].

Solitamente, come rappresentanti delle due famiglie, per un indice di questo rapporto, vengono presi in esame i livelli di acido eicosapentaenoico (EPA; omega-3) e acido arachidonico (AA; omega-6).

È appurato che l'uomo occidentale moderno, rispetto ad individui vissuti in stadi precedenti dell'evoluzione della nostra specie (tardo paleolitico) o rispetto a differenti aree geografiche di appartenenza, presenta una maggior concentrazione plasmatica di acidi grassi omega-6 ed una minor concentrazione di acidi grassi omega-3 (Tab. 2); di conseguenza il rapporto n6/n-3 risulta sbilanciato verso gli omega-6.

La popolazione giapponese, ad esempio, caratterizzata da una dieta molto ricca di pesce quindi di acidi grassi omega-3, presenta attualmente un rapporto AA/EPA pari a 4. Mentre gli statunitensi hanno un valore medio del rapporto AA/EPA che arriva a 16,74 (Tab. 1). Nei paesi occidentali il rapporto AA/EPA oscilla tra 15/1 e 16,7/1, a conferma di uno squilibrio alimentare dovuto ad una carenza di omega-3 ed un eccesso di omega-6.

Molto importante inoltre risulta essere il rapporto omega-6/omega-3 valutato sul plasma in relazione all'età.

Tab. 1. Rapporto ematico tra acidi grassi n-6 e n-3 in varie popolazioni

POPOLAZIONE	Rapporto N-6:N-3
Paleolitico	0,79
Grecia prima del 1960	1,00/2,00
Stati Uniti 2000	16,74
Reino Unito e nord Europa	15
Giappone	4
Italia	13

Il fine principe della valutazione del rapporto AA/EPA è quello di garantire un giusto equilibrio fra acido arachidonico ed acido eicosapentaenoico. Questo equilibrio è importante per il buon funzionamento del sistema immunitario, lo sviluppo del cervello, il controllo del rischio cardiovascolare e la prevenzione e il controllo di molte forme patologiche.

AA/EPA e patologie cardiovascolari

All'alto valore del rapporto AA/EPA si affianca una maggior incidenza della mortalità a causa di patologie cardiovascolari. Sono svariati i lavori scientifici che evidenziano come l'integrazione con omega-3 influisca positivamente sul decorso o l'instaurarsi di patologie cardiovascolari [42, 43, 44]. Degno di nota è il trial clinico GISSI-Prevenzione [16] che, prendendo in considerazione 11324 pazienti in fase post infartuate, ha verificato l'efficacia di un adeguato apporto di n-3 per la riduzione (-20%) della mortalità per arresto cardiaco. Quanto detto è ampiamente giustificato dal fatto che gli omega-3 riducono il livello dei trigliceridi nel sangue, favoriscono la regressione del processo aterosclerotico e prevengono la trombosi [36, 37].

Studiando le concentrazioni degli acidi grassi nelle membrane dei trombociti in diverse popolazioni si è concluso che popolazioni con una dieta povera di n-3 presentano alti livelli del rapporto AA/EPA ed una maggiore incidenza di mortalità a causa dell'insorgere di patologie cardiovascolari (Tab. 2).

Tab. 2. Differenze nelle concentrazioni di acidi grassi nei fosfolipidi dei trombociti tra popolazioni differenti e incidenza della mortalità per malattie cardiovascolari

MISURAZIONE	Europa e Stati Uniti	Giappone	Groenlandia/Eschimesi
Acido Arachidonico	26	21	8,3
EPA	0,5	1,8	8
Rapporto n-6:n-3	50	12	1
Mortalità per malattie cardiovascolari	45	12	7

AA/EPA e patologie tumorali

Un recente studio giapponese ha evidenziato che negli ultimi 40 anni il rapporto omega6/omega-3 è passato da un valore di 2,8 a un valore di 4 e che, nello stesso periodo, è aumentata l'incidenza di tumori al colon, ai polmoni alla prostata e al pancreas.

La carenza di acidi grassi essenziali sembra essere correlata con la proliferazione e l'indifferenziazione delle cellule, questo potrebbe costituire una situazione pro-cancerosa. E' stato inoltre evidenziato che l'assunzione di alte concentrazioni di EPA esplica un'azione protettiva verso il cancro colon-rettale; mentre un aumento della concentrazione di acidi grassi monoinsaturi e di AA potrebbe essere associato ad un aumento del rischio.

AA/EPA e patologie del sistema nervoso

L'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido (DHA) rivestono un ruolo fondamentale nello sviluppo e nella crescita del sistema nervoso e sono direttamente coinvolti nella regolazione delle capacità cognitive come, ad esempio, la memoria. Inoltre è stata dimostrata la loro azione neuroprotettiva.

Uno studio riguardante la malattia di Alzheimer ha evidenziato come una dieta povera in n3 e ricca in acidi grassi saturi può aumentare l'incidenza della malattia. Inoltre bassi livelli di DHA sono considerati un fattore di rischio.

Il bilancio tra omega-6 e omega-3 a favore degli n-6 è stato correlato anche a manifestazioni cliniche di depressione.

Uno studio su bambini autistici ha mostrato che il rapporto n-6/n-3 è decisamente superiore rispetto a quello dei soggetti sani di controllo.

Infine sono in corso diversi studi atti a dimostrare l'importanza di una corretta assunzione di n-3 per la prevenzione e la cura di patologie oculari. La ricerca in questo campo, pur presentando già numerosi lavori scientifici in merito, è ancora agli inizi e questo fa

presupporre un coinvolgimento molto più ampio degli acidi grassi essenziali nella cura/prevenzione di molte patologie.

In conclusione appare chiaro che, indipendentemente dalle patologie, un corretto bilancio di questi nutrienti (AGE) è indispensabile per il mantenimento di un buono stato di salute.

E' stato dimostrato, come già ampiamente detto, che stati patologici e/o l'assunzione scorretta di AGE portano ad un rapporto AA/EPA elevato, sbilanciato verso gli acidi grassi n6, quindi poco funzionale.

E' inoltre importante sottolineare che anche una eccessiva e incontrollata assunzione di acidi grassi poliinsaturi può provocare danni come, ad esempio, la formazione di lipoperossidi potenzialmente tossici, un aumento della velocità di sanguinamento e l'alterazione della funzione immunitaria. E' quindi indubbio che la valutazione di questo indice è importante per la prevenzione, per il monitoraggio di svariate patologie e di una corretta integrazione.

5. IL LIPIDOMIC PROFILE

Il LIPIDOMIC PROFILE offre la possibilità di valutare il profilo degli acidi grassi circolanti (plasma) e di membrana (membrana dei globuli rossi).

Il campione ematico viene debitamente trattato e, dopo aver subito diversi processi di lavorazione, viene analizzato con tecnica gas-cromatografica. Il gas-cromatogramma risultante (Fig. 3) identifica i picchi corrispondenti agli acidi grassi plasmatici analizzati.

In particolare:

ACIDI GRASSI SATURI (SFA)

- acido palmitico (C 16:0)
- acido stearico (C 18:0)

ACIDI GRASSI MONOINSATURI (MUFA)

- acido palmitoleico (C 16:1)
- acido oleico (C 18:1)

ACIDI GRASSI POLIINSATURI ESSENZIALI (AGE)

- acido linoleico (C 18:2)
- acido linolenico (C18:3)
- acido arachidonico (C 20:4; AA)
- acido eicosapentaenoico (C 20:5; EPA)
- acido docosapentaenoico (C 22:5)
- acido docosaesaenoico (C 22:6)

ACID GRASSO POLINSATURO NON ESSENZIALE

- acido eicosatrienoico (C 20:3)

I risultati in ng/μl relativi all'acido arachidonico (AA) e all'acido eicosapentaenoico (EPA) rappresentano i due valori da cui verrà calcolato il rapporto AA/EPA.

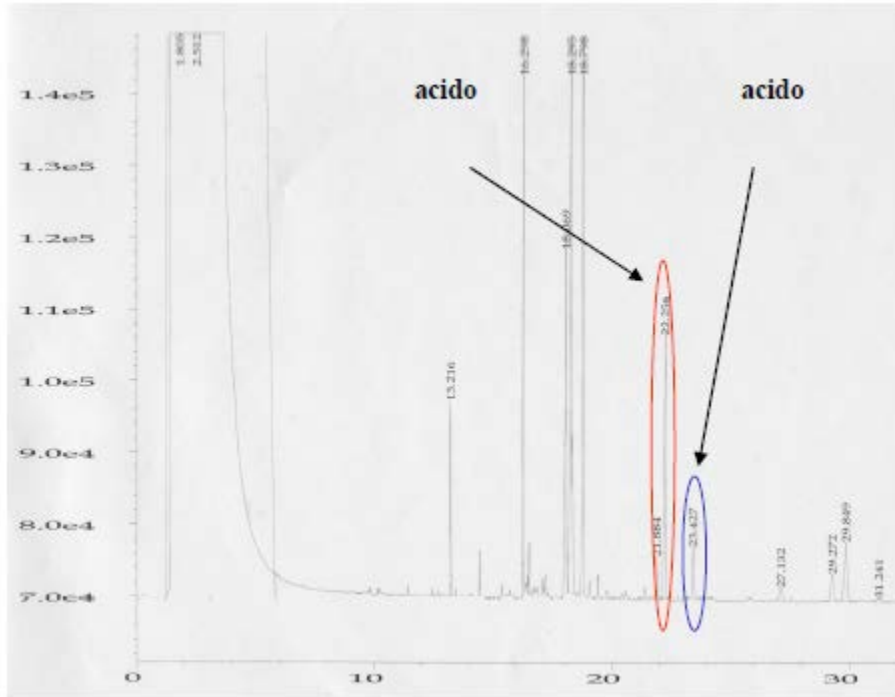


Fig 3. Esempio di gas-cromatogramma. Evidenziati i picchi corrispondenti a AA e EPA.

Gli obiettivi del test sono:

-valutare lo stato nutrizionale del paziente.

Conoscere il profilo degli acidi grassi consente di capire le abitudini alimentari di una persona, specialmente per quanto riguarda il consumo di grassi (es. oli, carne e pesce);

-mettere in evidenza in maniera oggettiva l'eventuale deficit o gli eccessi relativamente ad acidi grassi importanti per la salute;

-fornire un utile supporto nella prevenzione e nella diagnosi delle malattie cardiovascolari, degenerative, infiammatorie, dermatologiche, allergiche, neurologiche;

-monitorare nel tempo il paziente e valutare l'efficacia di eventuali terapie nutrizionali o di integrazione.

Il dosaggio degli acidi grassi plasmatici consente una visione metabolica recente (acidi grassi

assunti negli ultimi 7-10 giorni, la cui presenza nel plasma è transitoria). Questa valutazione rivela lo stato attuale del paziente al momento del prelievo. Tuttavia, è stato dimostrato che esiste una correlazione tra il valore del rapporto AA/EPA plasmatico e il rapporto valutato

AA/EPA nella membrana eritrocitaria [Rizzo AM et al. dati non ancora pubblicati].

Il profilo plasmatico è indicativo di uno squilibrio lipidico ed è suggerito per in prima istanza per una valutazione generale. Mentre, per la valutazione dell'incorporazione degli acidi grassi essenziali assunti attraverso la dieta o l'integrazione si ritiene più indicato il dosaggio degli acidi grassi di membrana eritrocitaria.

Il dosaggio degli acidi grassi di membrana consente una visione più ampia (i globuli rossi hanno una emivita di 3 mesi) e permette di valutare l'effettiva incorporazione di acidi grassi essenziali nelle membrane della cellula. Questa valutazione è raccomandata per il monitoraggio dell'efficacia di interventi di integrazione e in caso di patologie infiammatorie croniche come, ad esempio, artrite reumatoide e psoriasi.

La valutazione della concentrazione degli acidi grassi plasmatici, in prima istanza, e degli acidi grassi di membrana eritrocitaria dopo intervento nutrizionale, consente un'analisi completa dello stato metabolico e nutrizionale del paziente e permette di valutare l'effettiva incorporazione (nelle membrane) di un eventuale intervento di integrazione con acidi grassi essenziali.

I valori AA/EPA arbitrari di "normalità" ai quali il test fa riferimento sono il risultato di studi sperimentali effettuati in Italia. Vengono presi in considerazione valori ideali riferiti sia a soggetti che non assumono integratori (omega-3) sia a soggetti che ne fanno uso. Questi valori si riferiscono a soggetti clinicamente sani.

Nel caso in cui tale rapporto risultasse sbilanciato, rispetto ai valori ideali, è fondamentale intervenire attraverso una correzione dietetica o un supporto di integrazione alimentare. Tutto questo al fine di prevenire stati patologici o, più semplicemente, per agevolare il raggiungimento di uno stato di benessere fisico e mentale generale.

Grazie al ripristino del corretto rapporto AA/EPA, i benefici per la salute saranno tangibili sia

a breve termine (miglior funzionalità intestinale, aumentata efficienza immunitaria, maggior concentrazione e capacità di memorizzazione, diminuita sensibilità al dolore) che a lungo termine (molto importante nell'opera di prevenzione di patologie anche gravi).

E' difficile definire la quantità precisa di un determinato insieme di alimenti efficaci per arrivare ad un valore ottimale del rapporto, per questo motivo il monitoraggio costante del rapporto AA/EPA risulta molto importante.

5.1 Utilità del test e campi di applicazione

I campi di applicazione sono molteplici, in quanto l'analisi del profilo degli acidi grassi plasmatici permette a tutti professionisti della salute di svolgere una corretta diagnostica considerano l'organismo umano nel suo insieme, non limitandosi alla cura della singola e circoscritta sintomatologia.

Il test è utile ai medici impegnati nella prevenzione e cura di svariate patologie come:

patologie cardiovascolari

dislipidemie e disordini metabolici familiari o acquisiti

diabete

·obesità

malattie dermatologiche

allergie

sterilità

malattie infiammatorie croniche

malattie del sistema nervoso

oculistica

patologie tumorali

Soltanto eliminando i fattori di rischio di queste patologie multifattoriali è possibile prevenirle.

Inoltre, conoscere il profilo degli acidi grassi è importante in situazioni fisiologiche

particolari:

nell'attività sportiva, per preservare o migliorare lo stato di salute fisico, e mentale e

per aumentare le prestazioni sportive dell'atleta;

in dietetica e nutrizione, quale valido strumento per l'elaborazione, di un corretto

regime alimentare;

in gravidanza e durante l'allattamento, per un corretto sviluppo del feto ed una corretta

crescita del bambino

durante l'accrescimento e l'invecchiamento.

6. GUIDA INFORMATIVA SUGLI ACIDI GRASSI TESTATI

6.1 Acidi grassi poliinsaturi (PUFA)

Gli acidi grassi della serie omega-3:

questi acidi grassi sono presenti nel pesce, in alcune piante ed in alcuni alimenti animali quali

pollo, tacchino e uova, anche se va ricordato che nelle carni il rapporto omega-6/omega-3 è

decisamente a favore dei primi. L'acido grasso n-3 maggiormente presente nei vegetali è

l'acido alfa-linolenico (C 18:3), presente soprattutto nei vegetali a foglia verde, nei legumi,

nella frutta secca, nell'olio di lino e di soia, nell'estratto di colza. Questo acido grasso viene

trasformato in EPA e DHA. Questi ultimi sono determinanti per il buon funzionamento del

cervello, della retina e delle gonadi ed esplicano un'azione protettiva nei confronti

dell'insorgenza di patologie cardiovascolari. L'EPA e il DHA sono presenti nel fitoplancton e

sono concentrati in alcune specie ittiche dei mari del nord [35]. Una diminuzione di acidi

grassi omega-3 può essere caratterizzata da sintomi neurologici, ridotta acuità visiva, lesioni

della pelle, ritardi della crescita, riduzione delle capacità di apprendimento. Gli effetti benefici

dei PUFA n-3 più studiati riguardano diverse attività biologiche, come spiegato di seguito:

o azione ipotriglicerizzante: sembra essere dose dipendente [36];

o azione antiaggregante-antitrombotica: la maggiore assunzione di PUFA n-3

provoca uno shift di produzione di eicosanoidi n-3 derivati che hanno effetto antitrombotico

grazie all'azione esplicata sull'endotelio dei vasi [37];

o azione sulla pressione arteriosa: si esplica grazie all'aumentata fluidità delle membrane plasmatiche, alla soppressione di noradrenalina e alla regolazione del calcio intracellulare [14];

o prevenzione della morte improvvisa: studi controllati hanno evidenziato l'azione protettiva degli acidi grassi n-3 sull'apparato cardiocircolatorio [8, 15];

o azione sul metabolismo glucidico: l'interazione fra insulina e il suo recettore risulta migliorata in funzione della concentrazione di n-3 [38, 39];

o azione antinfiammatoria.

Acido alfa-linolenico (C 18:3; LNA): è considerato il capostipite dei PUFA n-3. Da esso ha origine, per trasformazione metabolica, l'acido eicosapentaenoico (EPA) che a sua volta viene trasformato in docosaesaenoico (DHA). Studi recenti indicano che una dieta ricca di LNA determina una riduzione della mortalità per patologie cardiovascolari gravi, senza influenzare colesterolemia e pressione arteriosa [40].

Acido eicosapentaenoico (C 20:5; EPA): in quanto principale precursore delle prostaglandine della serie 3 possiede una importante proprietà antiaggregante. Inoltre compete con l'acido arachidonico in modo da prevenirne la conversione in metaboliti infiammatori.

Acido docosaesaenoico (C 22:6; DHA): ha una funzione prevalentemente strutturale, il ruolo primario è quello di rendere fluida la membrana cellulare. E' molto presente nei fosfolipidi dei sinaptosomi cerebrali, nella retina e nei fosfolipidi dei canali intramembrana del sodio. Svolge quindi un ruolo importante per lo sviluppo e la maturazione cerebrale, del tessuto retinico, ma anche dell'apparato riproduttivo [40].

Acido docosapentaenoico (C 22:5; DPA): esiste una correlazione positiva con i suoi livelli serici e il miglioramento della resistenza insulinica nei pazienti con diabete di tipo 2 [41]. Le

sue concentrazioni nelle membrane eritrocitarie, insieme a quelle di EPA, aumentano in proporzione al carico dietetico entro 4-8 settimane di supplementazione alimentare e restano costanti per altre 4 settimane. L'indagine ha portato gli autori a suggerire il dosaggio degli acidi di membrana come un mezzo utile per il monitoraggio dietetico [48].

Gli acidi grassi della serie omega-6:

Gli acidi grassi appartenenti alla classe n-6, così come gli n-3, hanno un ruolo strutturale e funzionale. Una diminuzione di acidi grassi omega-6 comporta lesioni della cute, anemia, aumento dell'aggregazione piastrinica, trombocitopenia, steatosi epatica, ritardo della cicatrizzazione, ritardo della crescita [40].

Acido linoleico (C 18:2; LA): è considerato il precursore dei PUFA n-6. Insieme ad altri PUFA partecipa alla regolazione delle funzioni immunitarie e dei meccanismi infiammatori. Da esso deriva l'AA, precursore di eicosanoidi a funzione proaggregante e proinfiammatoria. Questo acido grasso è presente in alte concentrazioni negli oli di semi.

Acido arachidonico (C 20:4; AA): deriva dal precursore LA (n-6). Opportunamente bilanciato con il DHA è importante per lo sviluppo embrionale e l'accrescimento del bambino [36]. L'AA è il precursore di prostaglandine e leucotrieni pro-infiammatori. Si assiste ad un suo aumento plasmatico nei pazienti con demineralizzazione ossea e parodontopatie [37]. Ne sono ricchi soprattutto la carne, il fegato e le uova.

6.2 Acidi grassi saturi (SFA)

Come è noto, gli SFA sono considerati grassi nocivi per l'organismo. Oltre che apportare calorie, favoriscono l'irrigidimento della membrana cellulare, inducendo la diminuzione della sua permeabilità. In questo modo vengono ostacolati gli scambi di sostanze tra le cellule e tra la cellula e l'ambiente esterno. A causa di queste proprietà gli SFA, se consumati in

eccesso, possono indurre un aumento del tasso di colesterolo, un aumento del rischio di contrarre patologie cardiovascolari, di andare incontro ad obesità, insorgenza di diabete e sindrome metabolica.

Le fonti principali di SFA sono la carne (meno la carne di pollo e tacchino), il burro e i latticini con prevalenza nei formaggi stagionati, gli oli idrogenati come la margarina, l'olio di cocco e di palma (utilizzati ampiamente nei prodotti industriali come ad esempio i biscotti) e l'olio di semi di arachide (contiene l'acido arachidico, un SFA che dona stabilità al calore).

Acido palmitico (C 16:0): livelli elevati sono associabili a patologie coronariche [42], così come sembra esservi una correlazione tra alti livelli di acido palmitico e recidiva di stenosi coronarica nei pazienti precedentemente infartuati [43].

Acido stearico (C 18:0): livelli elevati sono stati associati a rischi di stroke [44], così come ad elevazione di markers flogistici quali fibrinogeno e IL6 [45].

6.3 Acidi grassi monoinsaturi (MUFA)

I più diffusi in natura sono l'acido oleico e l'acido palmitoleico. L'acido oleico in particolare, molto diffuso nell'olio d'oliva ha un effetto ipocolesterolemizzante, ed aumenta i livelli di HDL.

Acido oleico (C 18:1): diversi studi scientifici hanno evidenziato che i benefici a livello cardiovascolare riscontrati in coloro che seguivano la cosiddetta dieta mediterranea erano dovuti anche all'utilizzo dell'olio d'oliva, uno degli alimenti cardinali di tale dieta e principale fonte naturale di acido oleico. L'acido oleico svolge non solo la funzione energetica tipica dei lipidi, ma anche quella di migliorare il profilo lipidico favorendo la formazione delle HDL e in generale di svolgere un fondamentale ruolo protettivo a livello cardiovascolare. Tuttavia, livelli eccessivi di acido oleico sono stati descritti in alcune forme patologiche, ad esempio nelle epatopatie acute e cirrotiche [46].

7. ACIDI GRASSI E DIETA

Molto importante appare l'analisi del contenuto degli omega-3 negli alimenti.

I cereali, ad esempio, che nella nostra cultura alimentare rappresentano la fonte principale di cibo, sono una acquisizione assai recente nella dieta dell'uomo (furono introdotti non più di

10.000 anni fa) e rappresentano un mutamento rispetto al cibo per il quale siamo stati geneticamente programmati. La percentuale del contenuto di omega-6 dei prodotti cerealicoli è alta, al contrario la quantità di omega-3 è bassa e l'ammontare di antiossidanti è praticamente nullo. Inoltre l'intervallo di tempo (circa 500 generazioni) utile per adattarsi completamente a questa nuova situazione è stato molto breve. Questo giustifica sia l'elevato valore del rapporto AA/EPA delle popolazioni europee e americane, con un'alimentazione ricca di pasta, prodotti da forno, riso, ecc., sia i modesti valori delle popolazioni del paleolitico e del Giappone caratterizzate da un basso consumo di cereali a favore di elevate quantità di pesce (Tabb. 2, 3).

La dieta della società industrializzata è caratterizzata in sintesi da:

- aumento della quota calorica ingerita
- diminuzione di assunzione di omega-3
- aumento dell'assunzione di cereali con contemporanea diminuzione di frutta e vegetali
- diminuzione dell'assunzione di pesce, antiossidanti e calcio

Inoltre la "moderna" agricoltura, che utilizza tecnologie molto differenti da quelle a disposizione fino al secolo scorso, ha portato notevoli variazioni in contenuto di omega-3 di molti alimenti di origine vegetale, variazione che si ripercuote fino all'animale da allevamento che si ciba di foraggio con minor quantità di omega-3 e maggior presenza di omega-6; situazione questa che ha portato ad un abbassamento generale della quantità di omega-3 presenti nei nostri alimenti, sia di origine animale che vegetale. I dati epidemiologici a disposizione permettono di correlare questi cambiamenti con un aumento dell'incidenza di

malattie degenerative ed infiammatorie.

Nella tabella 3 si può notare che le carni degli animali da allevamento hanno un rapporto omega-6/omega-3 quasi invariato nei confronti di quelle degli animali tenuti allo stato libero, ma presentano una quantità di lipidi maggiore, sono ricche soprattutto in acidi grassi saturi. Questi ultimi hanno influenzato in modo determinante il profilo lipidico della dieta. Infatti molte Società Scientifiche raccomandano di ridurre drasticamente i grassi saturi di origine animale [47].

Gli omega-3 sono maggiormente presenti nei prodotti di origine ittica. Gli n-3 a lunga catena (EPA e DHA) sono praticamente assenti negli insaccati, nei formaggi e nei cereali (Tabb 3, 4, 5, 6). Si può inoltre notare che la soglia ha una quantità di n-6 minima e che i pesci con maggior quantità di omega-3 a lunga catena sono il salmone, la sardina, l'aringa, lo sgombro e il tonno. Va infine ricordato che la cottura dei prodotti ittici, ma più in generale di tutti gli alimenti, può modificare notevolmente il contenuto di acidi grassi. Nel caso della frittura, alimenti a basso contenuto di grassi, come ad esempio le patate, assumono una composizione in acidi grassi simile a quella dell'olio utilizzato per friggere. Mentre alimenti ricchi di grassi come le carni o il pesce non incontrano importanti modificazioni quantitative, ma qualitative degli acidi grassi (es. transesterificazione).

In conclusione si può affermare che nonostante l'alimentazione venga molto spesso sottovalutata e consigliata da soggetti incompetenti, essa ricopre un ruolo molto importante sia nel prevenire che nel curare molteplici stati patologici.