



***Il sottoscritto Evasio Pasini***

*ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,*

dichiara

*che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario*

## ***Low Grade Inflammation e Rischio Cardio Vascolare (RCV): Il Ruolo degli Acidi Grassi $\omega$ -3***

- La Low Grade Inflammation (LGI)
- LGI e Rischio Cardio-Vascolare: Acuto e Cronico
- Come Curarla con Nutraceutici
  - Differenza tra «Farmaco Tradizionale» e Nutraceutico o «Farmaco Metabolico»

# Low Grade Inflammation (LGI)

**Cosa è? Da dove Origina? Dove è Presente?  
Cosa Causa? Come Identificarla? Come  
Ridurla?**

# L'Infiammazione...

- **L'Infiammazione** è un Processo Metabolico **Temporaneo molto utile** che coinvolge il Sistema Immunitario e Protegge il nostro corpo dall'aggressione di agenti esterni o *Non Self* (es: batteri, virus, funghi, ecc) e rende possibile l'attuarsi dei processi riparativi
- **La LGI** si riferisce ad **una lieve ma costante attivazione sistemica dei processi infiammatori** che trasformano gli effetti positivi dell'infiammazione temporanea in una continua alterata condizione metabolica responsabile di molte **Patologie Croniche** e del loro peggioramento

***Si Può Dire di Governare i Fenomeni quando si Conoscono gli  
Intimi Meccanismi degli Stessi”***

Aristotele. Metafisica , II, i, 993 b, 23-24

# Due Parole sul Sistema Immunitario !!!

## Immunità Innata

- È la prima ad intervenire ed è nelle **Barriere Anatomiche** (Cute, Intestino, Vie Respiratorie e Sangue)
- E' Aspecifica. **Coinvolge molecole** (Citochine, Complemento, ecc), **cellule tessutali** (Macrofagi, Dendriti, ecc) e **cellule ematiche** (NK e Fagociti)

## Immunità Mediata o Adattativa

- E' Specifica, più Lenta ma più Potente
- E' caratterizzata dalla **Produzione Anticorpi** (Immunoglobuline-Ig) da parte dei Linfociti B-Plasmacellule

**NB: le 2 Immunità sono in Cros Talk fra di loro  
E con il Sistema Coagulativo.....**

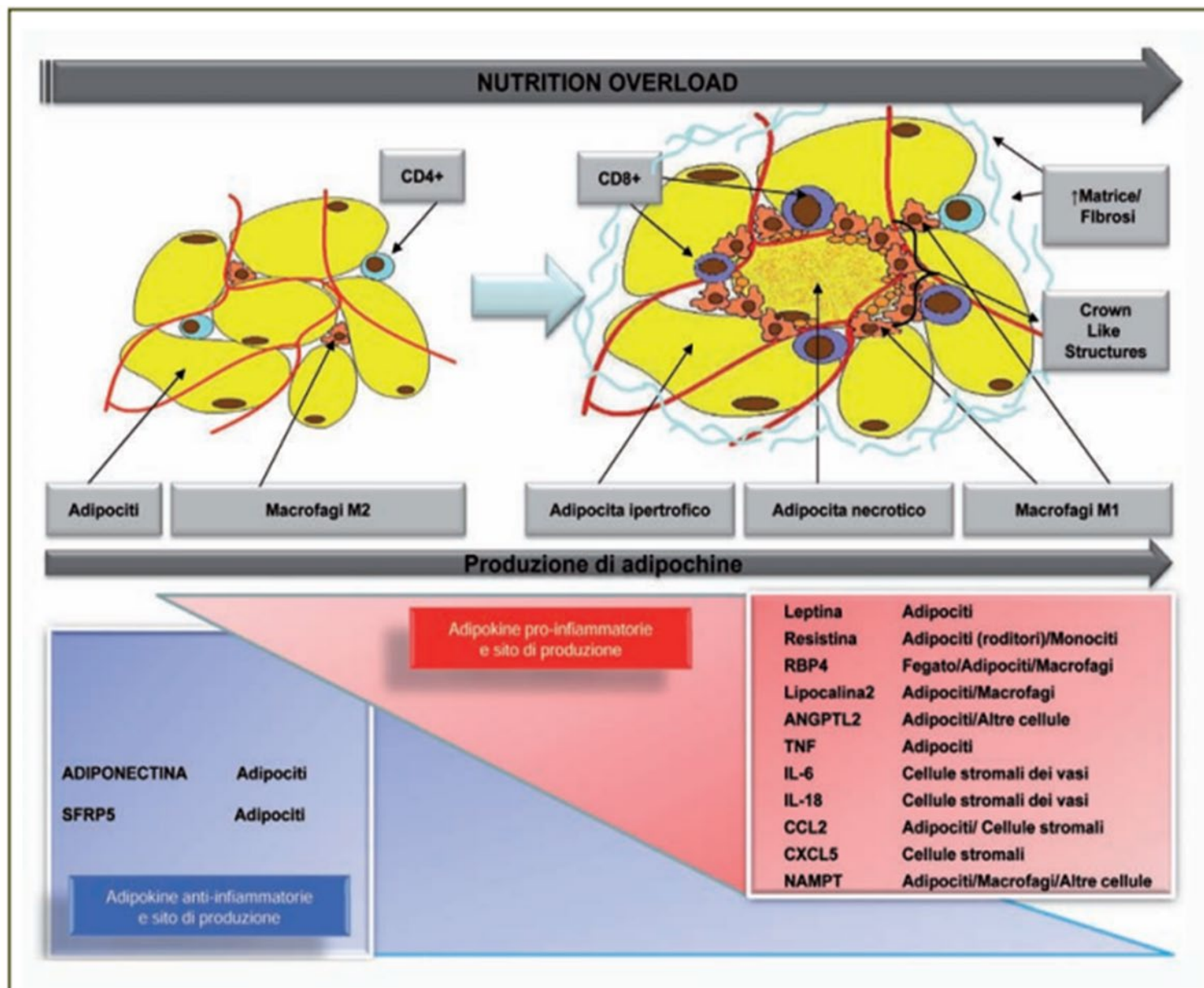
# Da dove Origina la LGI?

- **Tessuto Adiposo**
- **Intestino** (Organo Principe dell'Immunità Innata)
  - Disbiosi ed «*Intestino a Colabrodo*» con perdita delle funzioni d'organo
    - (*Permeabilità, Assimilazione, Regolazione Sistema Immunitario*)



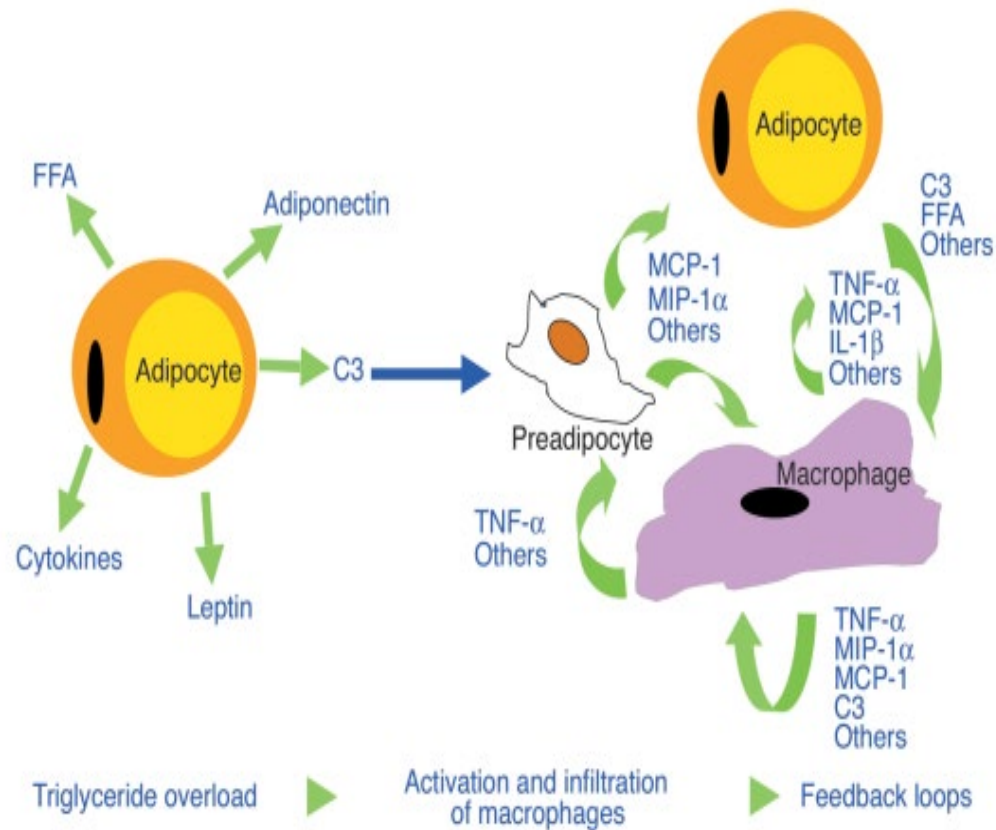
# Ruolo del Tessuto Adiposo

- **L' Alimentazione Errata** blocca l'utilizzo di grassi per produrre **Energia**
- La **Vita Sedentaria** riduce consumo e di **Energia** con meno necessità di produzione della stessa nei **Mitocondri**
- Quindi... Il metabolita Energetico Intermedio (Acetil-CoA) non entra nel mitocondrio per produrre Energia ma viene usato per produrre Trigliceridi (Molecole di Deposito) che:
  - **Aumentano il Tessuto Adiposo**
  - **Aumentano gli Adipociti Periviscerali**
  - Rendono il fegato steatosico
  - Si depositano nel muscolo riducendo la funzione delle le fibre muscolari contrattili



# Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance

*Xu et al. J Clinical Invest. 2003.112:1821–1830*



## Figure 7

Hypothetical model of chronic inflammation and adipocyte insulin resistance. When adiposity reaches a certain threshold, factors derived from adipocytes induce macrophage activation and infiltration. Activated macrophages secrete cytokines that can impair adipocyte insulin sensitivity and stimulate further activation and infiltration of peripheral monocytes and macrophages into fat. Preadipocytes can also secrete chemokines under the stimulation of  $\text{TNF-}\alpha$ , which can contribute to macrophage infiltration. These amplifying signals increasingly impair adipocyte insulin signaling and eventually cause systemic insulin resistance.

14°

CONGRESSO NAZIONALE SINut

SINut  
Società Italiana di Nutraceutica

12-14 settembre 2024

Bologna

# Ruolo dell'Intestino: Gut Dysbiosis e «Intestino a Colabrodo»

# Pathogenic Gut Flora in Patients with Chronic Heart failure

Pasini et al. JACC 2016, Nature 2016

## I pazienti con CHF (classe NYHA II-IV) hanno:

- Importanti alterazioni quantitative e qualitative del microbiota
- Significativa presenza di segni di perdita di impermeabilità intestinale o «Intestino a Colabrodo» (aumento Cellobioso urine)
- Correlazione altamente significativa tra presenza di «Intestino a Colabrodo», Infiammazione e Gravità CHF (Classe NYHA)

# RCV

- **RCV Acuto: Cross talk tra Infiammazione e Coagulazione      Formazione di Trombi**
  - Cardiopatia Ischemica-Infarto del Miocardio
  - Vasculopatia Periferiche (Ictus Cerebrale, Infarti vari Organi, Claudicatio Intermitens, ecc)
- **RCV Cronico : LO SCOMPENSO CARDIACO (CHF):**
  - **IL PROBLEMA DELLE PATOLOGIE CV...**
  - Sindrome Cronica Ingravescente ed Invalidante con Interessamento Multi-Organo/Sistemi
  - Problema Sanitario, Sociale ed Economico in Continua Crescita  
(2% Persone mondo industrializzato, Prevalenza > 20% x età > 80 aa)
  - Elevata Mortalità (> del Cancro) a 5 anni (30-50% decessi), Morbidità e marcata riduzione della Qualità di Vita (Classi NYHA): Marcati Costi Sociali ed Economici...  
(AHA/ACC Guideline of Management of Heart Failure....*Circulation 2023*)

## Dove è Presente la LGI? Cosa Causa la LGI?

- La LGI E' Presente nelle Patologie CRONICHE e/o Pasafisiologiche quali:
  - Scompenso Cardiaco
  - Diabete
  - BPCO
  - Insufficienza Renale
  - Cirrosi Epatica
  - Patologie Autoimmuni (Lupus, Artrite Reumatoide, Artrite Psoriasica, ecc)
  - Cancro
  - Senescenza

**La LGI Causa/Aggrava Diverse Patologie Innescando la  
SINDROME IPERCATABOLICA (S.I.)**

# La Sindrome Ipercatabolica (S.I.): da che Cosa è Causata e Cosa Causa?

## La S.I. è Causata

da aumento dei valori circolanti delle Molecole Cataboliche Infiammatorie

1. Citochine Infiammatorie (TNF-IL-1 o 6, Altre)
2. Ormoni (cortisolo, catecolamine)

## La S.I. Causa:

- 1) Insulino-Resistenza ed alterazioni del Metabolismo Energetico cellulare
- 2) Lisi Proteica Generalizzata Muscolari e Globulari  
(*Sarcopenia, Infezioni, Anemia, Ipoalbuminemia, ecc*)



# Come Ridurre la LGI?

## Strategia Integrata e Personalizzata!!!

- **Stili di vita**

- Aumentare l'attività per attivare specifiche vie metaboliche e aumentare consumo di Energia

- **Ridurre L'Infiammazione**

- Molecole Metaboliche Anti-Infiammatorie :

***Gli Acidi Grassi Insaturi ESSENZIALI  $\omega$ -3***

# Come Identificare la LGI?

- E' subdola e silente
- Indici antropometrici:
  - BMI
  - Circonferenza Vita
  - Composizione Corporea (Massa Magra-Grassa) mediante: Impedenzometria (BIVA) e/o Indici Antropometrici
- Esami Ematici:
  - Profilo Lipidico, Glicemico, Renale ed Epatico
  - PCR ad alta sensibilità, Rapporto Neutrofili/Leucociti
  - Homa Index (Glicemia Basale x Insulina/22,5)

# Come Ridurre la LGI?

# Integratore Nutrizionale Metabolico vs Farmaco

## Integratore Nutrizionale

Sostanze Alimentari che inducono Modificazioni del Metabolismo Cellulare in grado di influenzare le Funzioni di Organi/Apparati/Sistemi

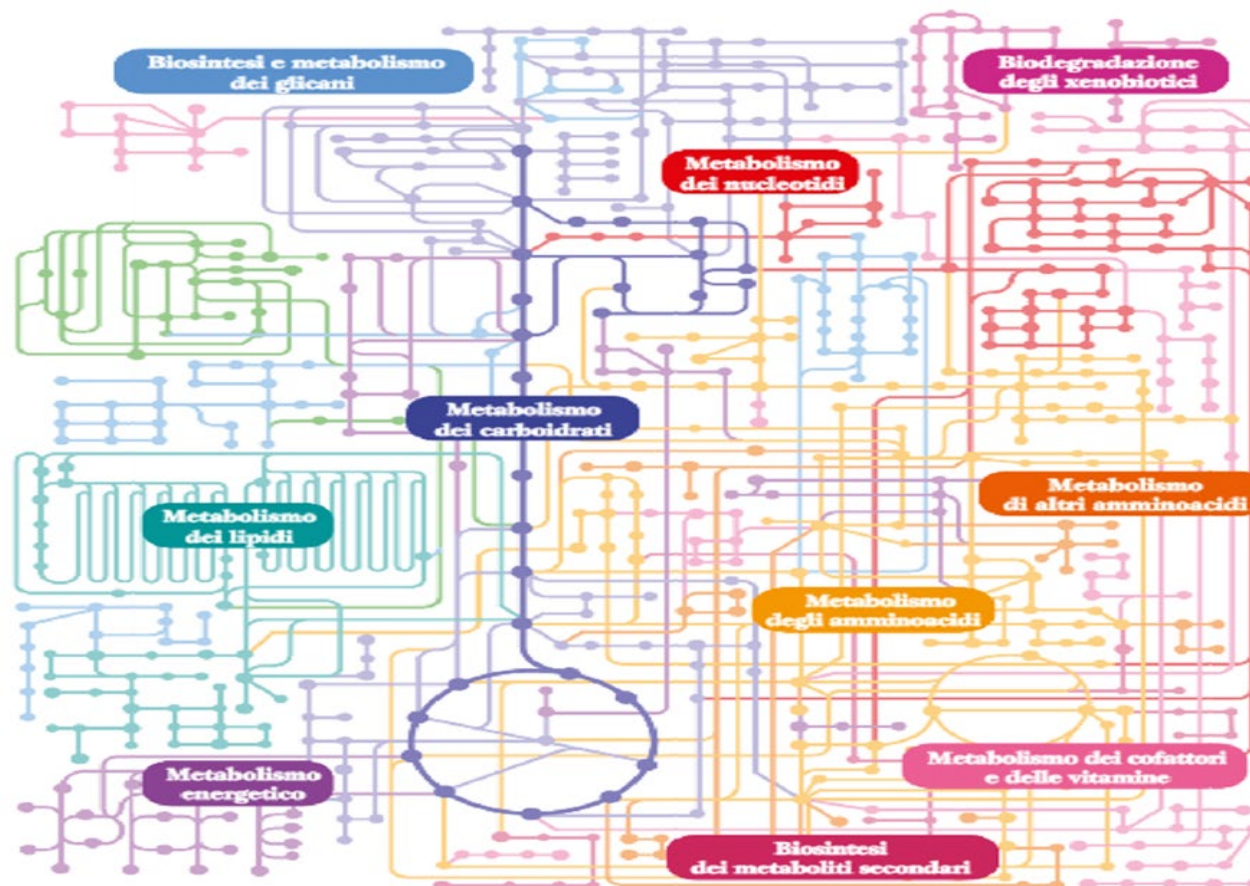
## Farmaco

Sostanza chimica che produce uno specifico Effetto Biologico Bloccando o Stimolando uno Specifico Recettore con modifiche funzionali e/o metaboliche diverse da cellula a cellula

# Due Parole sul Metabolismo!!!

- Il Metabolismo l'Insieme di Processi mediante i quali molecole biologiche vengono scisse e risintetizzate
- Forma una Rete di Reazioni Enzimatiche, Complessa e Finemente Regolata con il FINE ULTIMO di MANTENERE L'ORDINE METABOLICO (o OMEOSTASI METABOLICA)

## BIOCHIMICA DEL METABOLISMO



# Sostanze Nutrizionali Naturali con Effetti sull'Infiammazione: Gli Ac Grassi Essenziali Polinsaturi OMEGA $\omega$ -3 e 6

## Differenza nella posizione del primo dei doppi legami!!!

- Negli Omega-3, il primo doppio legame si trova sul terzo atomo di C contando dall'estremità Metilica (indicata come Omega)
- Negli Omega-6 il primo doppio legame si trova sul sesto atomo di C contando dall'estremità Metilica (indicata come Omega)

# Omega ( $\omega$ )-3 e -6: Metabolismo

Il Metabolismo **Famiglia Omega-3 e Famiglia Omega-6** coinvolge una serie di Enzimi in grado di Allungare o Desaturare gli Ac Grassi Essenziali introdotti con la dieta e formare Molecole dette «**EICOSANOIDI**» divise in :

## Buone

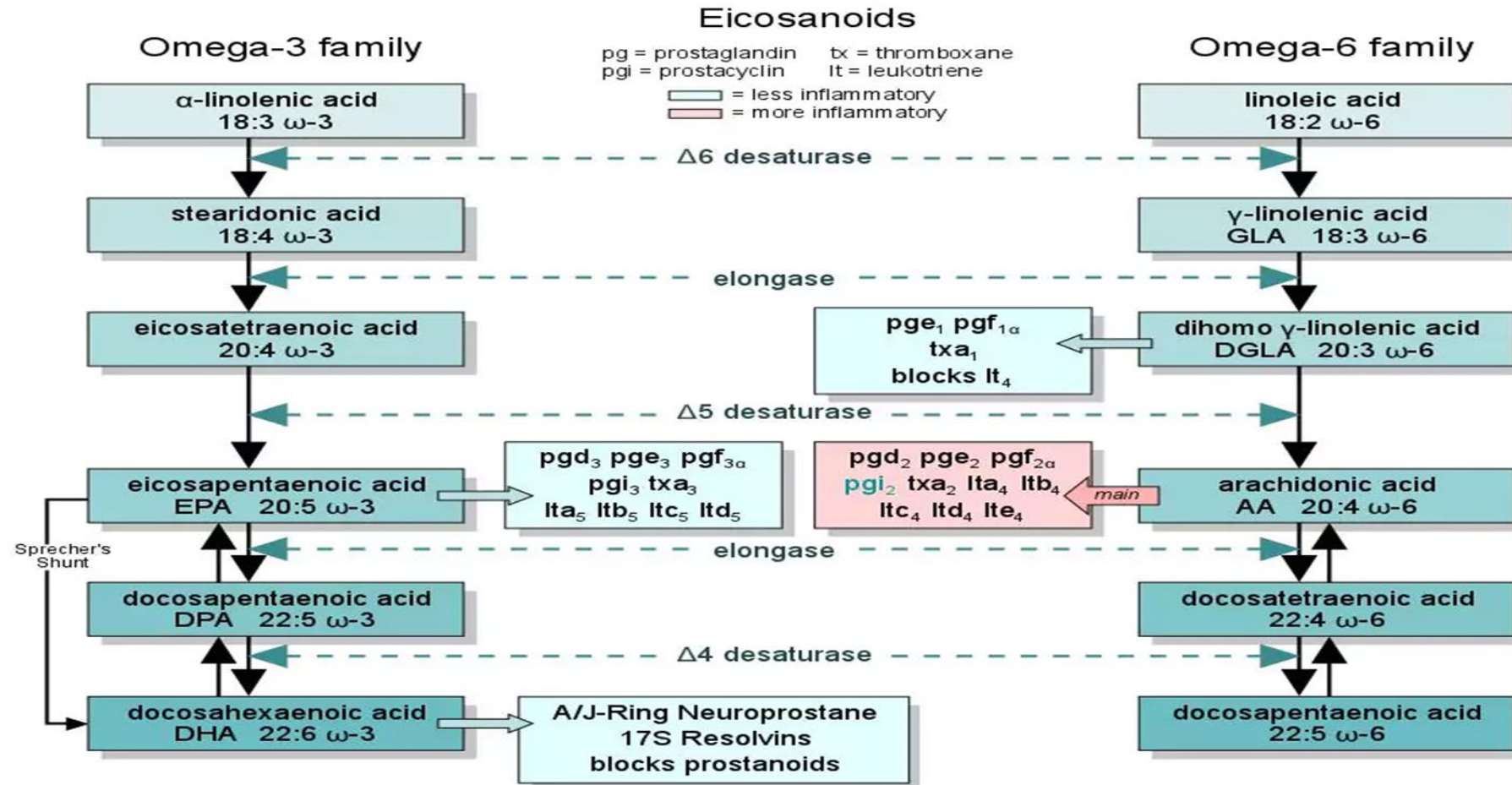
- Inibiscono l'aggregazione piastrinica
- Migliorano la risposta ormonale (IR inclusa)
- Riducono l'NF-KB di citochine pro-infiammatorie
- Aumentano la Fluidità delle Membrane Cellulari
  - Regolano il Ciclo Cellulare

## Cattive

- Potenziano la risposta immunitaria (Leucotrieni)



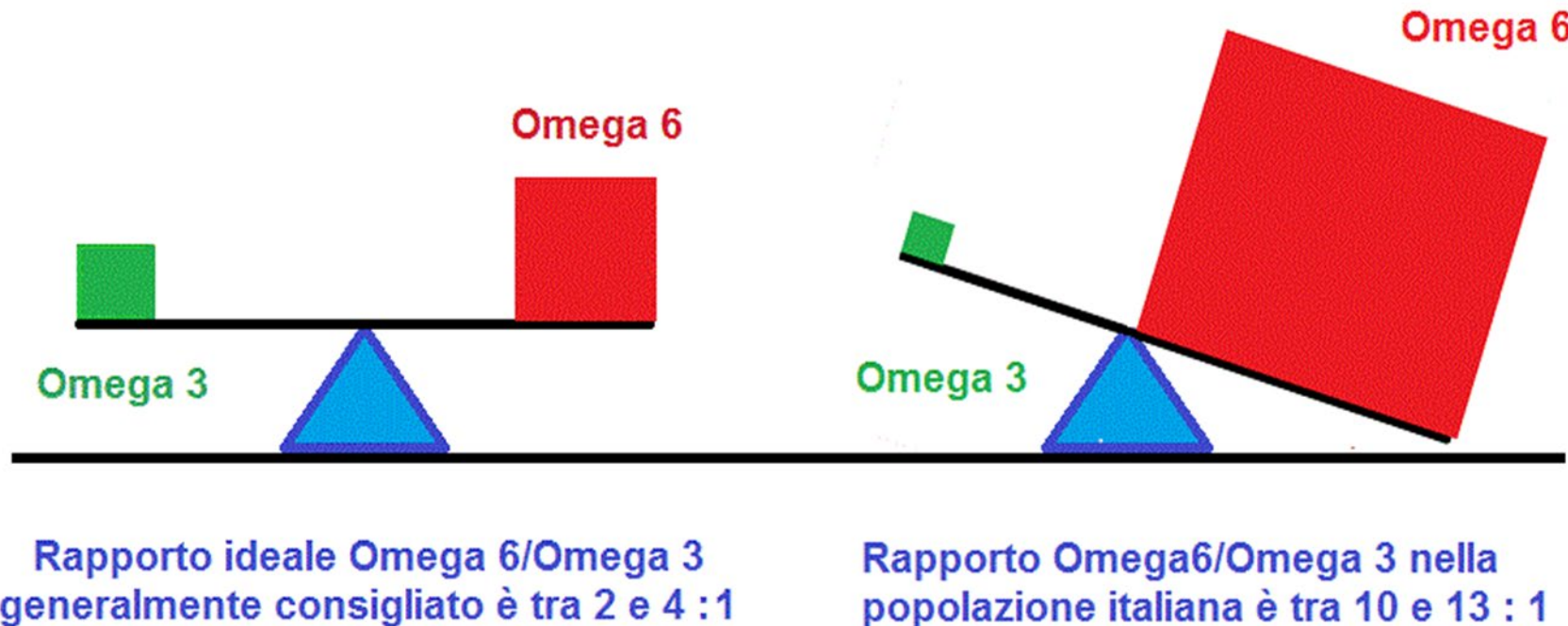
# Metabolismo $\omega$ -3 e -6



# Regolazione Sintesi «Eicosanoidi»

- L'enzima delta-5-desaturasi è favorito da un Eccesso di Carboidrati ad Alto Indice Glicemico.
- La produzione di Prostaglandine dipende da moltissimi altri fattori:
  - minerali (Zinco e Magnesio)
  - vitamine (C, B3, B6)
- **RAPPORTO tra  $\omega$ -6 e -3**

# Rapporto Omega-6 -3 ( $\omega$ -6/-3)



# La Lipidomica

- La Lipidomica permette di valutare su Matrici Biologiche (**Membrane Globulo Rosso**) le Classi ed il loro Rapporto degli Ac Grassi che formano la Membrana [SCA (Ac Grassi Saturi), MUFA (Mono-Insaturi), PUFAs (Poli-Insaturi)]

## OMEGA-3 Index:

- **L'Indice Omega-3** indica la Quantità (%) di EPA e DHA sul Totale degli Acidi Grassi presenti nelle membrane dei Globuli Rossi.
- Considerato OGGI:
  - strumento importante per **Identificare e Monitorare** la presenza nel **SINGOLO INDIVIDUO** della Quantità Omega-3
  - **Tra i principali Biomarkers x valutazione del Rischio Cardiovascolare** (Superiore al Colesterolo HDL-LDL e TG)
  - **BASSO RCV > 8%**

# Effetti $\omega$ -6 e -3: Cosa Dice la Scienza ?

- **Modulano l'inflammazione:**

- Modificano l'Espressione Genica dei Leucociti Circolanti  
(*Tremblay et al. Clinical Epigenetics 2017*)
- Influenzano la Metilazione del DNA (*Hussey et al. Clinical Lipidology 2017*)
- Migliorano la Disbiosi Intestinale (*Rousseu et al. Marine Drugs 2021*)

- **Riducono la demolizione Proteica:**

- Agente sul signalling endocellulare di mTOR (*Smith et al. Am J Clin Nutr 2011*)
- Riducendo l'apoptosi cellulare: Stabilità di membrana (*Marcus et al. Circulation 2024*)
  - Regolazione flussi metabolici/risposta Recettoriale
  - Miglioramento attività Mitocondri (Apertura Poli di transizione-Rilascio Caspasi e Dissipazione Potenziale Elettrochimico)

# Effetti Specifici Molecolari $\omega$ -3 Resolvine ed il Recettore GPR32

*(Arnardottir et al. J Clin Invest. 2021)*

- Le Resolvine (R) sono derivati degli Ac Grassi Omega-3 (EPA e DHA)
- Le R sono Molecole che Promuovono il Ripristino delle Funzioni Cellulare Post-Infiammazione
- La R si legano e attivano un recettore chiamato GPR32 (G-Protein-Coupled Receptor 32)
- GPR32 è espresso nei: neutrofili (es: CD8+ CD4+ T attivati e T helper 17), macrofagi tessutali (vie aere) e nelle cellule epiteliali.
- GPR32 inibisce le vie metaboliche del AMPc (Effetti Catabolici)

# E gli $\omega$ -3 in Clinica?

- Natto ZS et al. *Omega-3 Acid Effects on Inflammatory Biomarkers and Lipid Profile among Diabetic and Cardiovascular Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analyseis*. **Nature**. 2019.9:18867
- Arrigo FG et al. *Nutraceutical Support in Heart Failure: a Position Paper of the International Lipid Expert Pannel*. **Nutrition Research Review**. 2020.333:155-179
- Heymsfiel MD et al. *Guidance on Energy and Macronutrients Across the Life Span*. **N Engl Med**. 2024. 390:14

# Conclusioni

- La LGI è una condizione Metabolica Subdola ma Costante alla base della genesi e/o delle complicanze delle Patologie Croniche
- Se identificata, la LGI può essere Modulata con una Terapia PERSONALIZZATA Specifica Integrata e di Supporto alla Terapia Standard
- Evidenze Clinico-Sperimentali indicano che l'utilizzo di Ac. Grassi Polinsaturi Essenziali Omega-3, in grado di mantenere un rapporto adeguato tra Omega-3 e -6, è tra le strategie terapeutiche riconosciute in grado di contrastare la LGI