

L'INTEGRAZIONE ORALE DI OMEGA-3 (PUFA) MODULA L'INFIAMMAZIONE NEI DEPOSITI DI TESSUTO ADIPOSO NELLE DONNE PATOLOGICAMENTE OBESE: UNO STUDIO RANDOMIZZATO.

Studio scientifico

Nathalie Bakker M.D., Ph.D.^{a,b,c}, Meave Hickey B.Sc.^d, Rebecca Shams B.Sc.^d, Cristobal F. Rivera D.D.S.^d, John Vlahos B.Sc.^d, Huib A. Cense M.D., Ph.D.^e, Ahmet Demirkiran M.D., Ph.D.^e, Bhama Ramkhelawon Ph.D.^d, Alexander PJ Houdijk M.D., Ph.D.^{a,b,c,}*

Article History: Received 31 October 2022, Received in revised form 16 March 2023, Accepted 4 April 2023

L'obesità è caratterizzata da un'inflammatione locale e sistemica di basso grado. I macrofagi del tessuto adiposo (ATM) svolgono un ruolo nell'inflammatione, nella trasmissione del segnale intracellulare dell'insulina e in varie disfunzioni metaboliche. È stato dimostrato che le diete a base di acidi grassi essenziali omega-3 (EFA) migliorano la salute e tendono a migliorare le condizioni patologiche. Pertanto, poiché gli effetti degli EFA omega-3 sull'inflammatione del tessuto adiposo, sulla chinasi Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) e sul fenotipo sono scarsamente definiti nell'obesità umana, questo studio mirava a indagare le differenze nell'espressione dei marcatori infiammatori metabolici nel tessuto adiposo delle donne obese che assumevano integratori omega-3 EFA per 4 settimane rispetto alle donne obese che seguivano una dieta ipocalorica prima di sottoporsi alla chirurgia bariatrica. I risultati hanno mostrato che lo stato infiammatorio cronico caratterizzato dai marcatori ATM era per lo più migliorato dagli EFA omega-3 nel tessuto adiposo viscerale. Inoltre, una ridotta espressione di CD45, CCL2 e CD68 indicava uno stato infiammatorio inferiore. Nei pazienti con TIIDM (diabete mellito di tipo 2), gli EFA omega-3 hanno ridotto l'espressione della proteina Netrina-1**. Pertanto, gli EFA omega-3 risultavano avere un effetto benefico sull'inflammatione adiposa.

* ATM è una proteina-chinasi la cui assenza di funzione determina lo sviluppo dell'Ataxia-Telangiectasia (A-T). Si tratta di una patologia genetica rara, caratterizzata da un quadro clinico complesso, che comprende neurodegenerazione cerebellare, instabilità genomica, difetti nella risposta immunitaria e alto rischio di sviluppo di alcuni tipi di linfomi e leucemie. ATM è una chinasi che svolge un ruolo essenziale nel coordinare la risposta al danno del DNA e nel prevenire l'instabilità genomica, che è causa d'insorgenza

di tumori. Studi recenti hanno consentito d'identificare altre funzioni indipendenti dalla risposta al danno del DNA. Tra queste c'è la trasduzione del segnale mediata da fattori di crescita e di stress (ipossia, autofagia, stress ossidativo).

****Alcuni ricercatori hanno scoperto che i macrofagi hanno un fattore di guida, il gene netrina-1, molto marcato e che blocca la loro migrazione. Hanno anche constatato che la netrina-1, così come il suo recettore, viene espresso dalle cellule schiumose della placca di aterosclerosi che restringe il lume dei vasi sanguigni.**

ABSTRACT

In uno studio randomizzato e controllato sono stati studiati i marcatori infiammatori nel tessuto adiposo addominale e la risposta sistemica nelle donne obese. I pazienti sono stati trattati con una dieta ipocalorica (LCD) per 2 settimane o con una dieta arricchita con PUFA ω -3 per 4 settimane (920 mg di acido eicosapentaenoico, 760 mg di acido docosaesaenoico al giorno) prima dell'intervento di bypass laparoscopico. Biopsie del tessuto adiposo omentale, mesenterico e sottocutaneo sono state raccolte durante l'intervento chirurgico e analizzate per quantità e fenotipo di ATM e profilate per adipochine, citochine e molecole di trasduzione del segnale. Lo stato infiammatorio cronico caratterizzato dai marcatori ATM è stato per lo più migliorato dai PUFA ω -3 nel tessuto adiposo viscerale. Abbiamo osservato una ridotta espressione di CD45, CCL2 e CD68, indicando uno stato infiammatorio inferiore. Nei pazienti con diabete di tipo 2, i PUFA ω -3 hanno ridotto l'espressione di Netrina-1. Rispetto ad una dieta LCD, una dieta arricchita con PUFA ω -3 influenza lo stato infiammatorio in diversi depositi di tessuto adiposo, influenzando i marcatori di infiammazione del tessuto adiposo, fenotipo dei macrofagi e ritenzione. Tuttavia, ciò non si rifletteva in parametri clinici come la resistenza all'insulina e le citochine infiammatorie. Il tessuto adiposo sottocutaneo e il tessuto adiposo viscerale hanno risposte diverse a seconda se viene seguita una dieta LCD o una dieta arricchita con PUFA ω -3. La presenza di diabete modifica l'espressione dei marcatori infiammatori.

INTRODUZIONE

L'obesità è una patologia che rappresenta una piaga sanitaria globale ed è gravemente associata alla resistenza all'insulina (IR) ovvero una diminuita sensibilità delle cellule dell'organismo nei confronti dell'insulina che le rende meno capaci di assorbire il glucosio sotto la spinta, per l'appunto, dell'ormone insulina prodotto dal pancreas e di conseguenza lo zucchero rimane nel sangue, il diabete di tipo 2 e l'aterosclerosi. Uno stato di infiammazione cronica del tessuto adiposo (AT) di basso grado, in particolare nel deposito di espansione del tessuto adiposo bianco (WAT), gioca un ruolo centrale nell'IR associata all'obesità e nella sindrome metabolica (MetS)^[1]. La massa di WAT è distribuita in modo eterogeneo in tutto il corpo, organizzata in depositi ben definiti. I risultati suggeriscono che i tessuti adiposi omentale ovvero la parte di tessuto adiposo concentrata all'interno della cavità addominale e distribuita tra gli organi interni e il tronco (OAT), mesenterico

(MAT) e sottocutaneo (SAT) sono associati in modo differente all'IR durante l'obesità. Il WAT viscerale ha una maggiore attività lipolitica, meno recettori dell'insulina e produce più acidi grassi liberi rispetto al WAT sottocutaneo ed è in grado di influenzare il metabolismo epatico e la sensibilità all'insulina direttamente attraverso la vena porta [2]. Un altro meccanismo che induce l'IR è legato all'infiammazione cronica dell'AT in espansione. L'afflusso di macrofagi e linfociti proinfiammatori, le loro citochine proinfiammatorie e livelli più bassi di adiponectina antinfiammatoria tendono ad essere più prominenti nel tessuto adiposo viscerale (VAT) che nel SAT negli individui obesi [1,3,4].

In effetti, l'associazione con la malattia cardiometabolica e l'IR è maggiore con un'espansione del VAT rispetto al deposito SAT [5,6]. L'aumento del VAT induce l'invasione dei macrofagi che subiscono la polarizzazione dallo stato antinfiammatorio M2 allo stato proinfiammatorio M1, che avvia e sostiene i cambiamenti infiammatori associati alla malattia [1,2,7]. Le citochine come la proteina-1 (MCP-1) chemioattrattante dei monociti, l'interleuchina (IL)-6, il fattore di necrosi tumorale (TNF) e il segnale di guida neuroimmune Netrin-1 (NTN) sono coinvolti nell'avvio e nel mantenimento di un ambiente infiammatorio cronico. Quando il VAT viene ridotto, si assiste alla diminuzione delle cellule infiammatorie con un miglioramento metabolico [8].

Le strategie dietetiche per perdere peso e ridurre l'IVA sono in prima linea per frenare l'obesità e le sue comorbidità. È interessante notare che una sottoclasse di acidi grassi polinsaturi (PUFA), gli ω -3 PUFA, hanno dimostrato essere un nutriente antinfiammatorio che modula il metabolismo dei lipidi, regola la produzione di adipochine e altera i programmi epigenetici per mitigare l'infiammazione WAT [9]. Il fegato non è in grado di produrre PUFA ω -3 dalla scomposizione degli acidi grassi liberi, quindi per beneficiare dei suoi effetti biologici, i PUFA ω -3 devono essere introdotti con la dieta o con gli integratori alimentari [10]. Nei roditori alimentati con una dieta ricca di grassi i PUFA ω -3 regolano l'interazione paracrina tra adipociti e macrofagi, riducono l'accumulo di macrofagi proinfiammatori del VAT, promuovono la polarizzazione riparativa dei macrofagi del tessuto adiposo (ATM) e riducono l'espressione di MCP-1 [11, 12]. Nell'AT, i PUFA ω -3 promuovono l'adipogenesi e riducono le dimensioni degli adipociti, modulano la secrezione di adipochine esercitando effetti antinfiammatori che portano a un fenotipo metabolicamente sano nell'obesità [9]. Inoltre, i PUFA ω -3 hanno caratteristiche che consentono un legame e un'attivazione ottimali dei recettori attivati da proliferatori perossisomiali (PPAR), fattori di trascrizione noti per regolare processi come il metabolismo dei lipidi e del glucosio, l'adipogenesi, le risposte infiammatorie e lo stress ossidativo [13]. Negli esseri umani, le potenziali funzioni immunomodulatorie dei PUFA ω -3 nel modulare l'infiammazione WAT durante l'obesità non sono definite. In uno studio precedente, è stato dimostrato che l'assunzione di integratori di PUFA ω -3 riduce il volume del fegato e l'area del grasso viscerale paragonabile a quello che si ottiene con una dieta ipocalorica (LCD), ma protegge dalla perdita di massa muscolare liscia [14]. Lo scopo di questo studio era di esaminare le differenze nell'espressione dei marcatori metabolico-infiammatori nei depositi di OAT, MAT e SAT in donne obese che assumono PUFA ω -3 per 4 settimane rispetto a quelle che seguono una dieta ipocalorica

prima di sottoporsi alla chirurgia bariatrica. Si è trattato di uno studio clinico in aperto randomizzato e controllato, con un rapporto di assegnazione 1:1, focalizzato sugli effetti dell'integrazione orale di PUFA ω -3 sui marcatori infiammatori metabolici nei depositi di OAT, MAT e SAT in una coorte di donne obese che avevano in programma un intervento di chirurgia bariatrica. Lo studio si è svolto da novembre 2014 a marzo 2016 in una clinica olandese per l'obesità. Lo studio è stato approvato dal Comitato regionale di etica medica del centro medico VU di Amsterdam. Il periodo di reclutamento delle pazienti è andato da novembre 2014 a marzo 2016. I dati delle ultime visite di follow-up 6 mesi dopo l'intervento chirurgico sono stati raccolti nel novembre 2016. Sono state reclutate sessantadue pazienti. Delle 62 pazienti, 6 non hanno completato lo studio, rimanendone così quindi 56 disponibili per l'analisi. Non ci sono state differenze significative tra i gruppi. Inoltre, non sono state riscontrate differenze nel peso o nell'indice di massa corporea (BMI).

CONCLUSIONE

Una dieta arricchita di ω -3 PUFA (EPA e DHA) rispetto a una dieta ipocalorica influenza lo stato infiammatorio in diversi depositi di AT, influenzando i marcatori di infiammazione dell'AT, il fenotipo dei macrofagi e la ritenzione. Sebbene la dieta arricchita con PUFA ω -3 abbia migliorato il profilo proinfiammatorio dell'OAT più della LCD, ciò non si è riflesso in parametri clinici come IR e citochine infiammatorie. SAT e VAT hanno risposte diverse a una dieta LCD o arricchita con PUFA ω -3.

Bibliografia

1. Albracht-Schulte et al. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update J Nutr Biochem (2018)
2. NS Kalupahana et al. Moustaid-Moussa N. Fatty acids alleviate adipose tissue inflammation and insulin resistance: mechanistic insights Adv Nutr (2011)
3. CA Ray et al. Optimization of analytical and pre-analytical variables associated with an ex vivo cytokine secretion assay J Pharm Biomed Anal (2006)
4. A Michaud et al. Visceral fat accumulation is an indicator of adipose tissue macrophage infiltration in women Metabolism (2012)
5. KC Hames et al. Very-long-chain omega-3 fatty acid supplements and adipose tissue functions: a randomized controlled trial Am J Clin Nutr (2017)
6. BK Itariu et al. Long-chain n-3 PUFAs reduce adipose tissue and systemic inflammation in severely obese nondiabetic patients: a randomized controlled trial Am J Clin Nutr (2012)
7. MD Peck et al. Fatty acid unsaturation increases expression and capping of murine lymphocyte CD44 and CD45 Nutrition (1996)
8. KA Abbott et al. DHA-enriched fish oil reduces insulin resistance in overweight and obese adults Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids (2020)
9. MS Burhans et al. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus Compr Physiol (2018)
10. A Chait et al. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease Front Cardiovasc Med (2020)
11. J Aron-Wisniewsky et al. Human adipose tissue macrophages: m1 and m2 cell surface markers in subcutaneous and omental depots and after weight loss J Clin Endocrinol Metab (2009)
12. E Pardina et al. Only C-reactive protein, but not TNF- α or IL6, reflects the improvement in inflammation after bariatric surgery Obes Surg (2012)
13. CS Fox et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study Circulation (2007)
14. SR Preis et al. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study Obesity (2010)
15. JL Lumeng CN Bodzin et al. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization J Clin Invest (2007)

Cosa sono e a cosa servono i PUFA (Acidi Grassi Polinsaturi)

Gli acidi grassi polinsaturi sono molecole la cui struttura, che viene chiamata "catena", è basata su atomi di carbonio ed è caratterizzata dalla presenza di 2 o più doppi legami, ciascuno tra due atomi di carbonio adiacenti. I PUFA sono importanti per la salute delle membrane cellulari di tutto l'organismo, le quali permettono la comunicazione con l'esterno e lo scambio di sostanze ai fini metabolici. Un'altra importante funzione dei PUFA riguarda il loro ruolo come precursori degli eicosanoidi, una famiglia di mediatori chimici che agiscono assieme modulando le risposte del nostro organismo e regolando in particolare i meccanismi dell'infiammazione. Gli effetti benefici dei PUFA, come indicato in particolare nel documento del 2010 dell'agenzia alimentare europea EFSA, nonché da varie altre fonti della letteratura scientifica, potrebbero esplicitarsi sulle concentrazioni plasmatiche di trigliceridi, sull'aggregazione piastrinica, e sulla pressione sanguigna; sul rischio di mortalità per malattie coronariche e morte cardiaca improvvisa; sulla salute cardiocircolatoria e della retina; sulle malattie neurodegenerative, come l'Alzheimer. Questi effetti riguardano la prevenzione di disturbi e malattie, ma i vegetariani, in particolare i vegani, dal punto di vista delle malattie sopracitate godono mediamente di una maggiore protezione rispetto agli onnivori, come evidenziato da numerosi studi di popolazione, i quali hanno mostrato che il tasso di rischio dei vegetariani per questo genere di malattie è inferiore. Non c'è ad oggi ancora evidenza che i vegetariani potrebbero ottenere ulteriori benefici per la salute riconducibili ai possibili effetti benefici dei PUFA, precedentemente elencati: per contro, gli onnivori se ne dovrebbero preoccupare ben di più, specie coloro che consumano alimenti di origine animale in quantità maggiore, ed essi dovrebbero piuttosto valutare una drastica diminuzione del cibo animale, prima ancora di una maggiore introduzione di omega3, dal cibo o da integratori. Il consumo di PUFA può inoltre essere considerato come "cura" naturale in alcune particolari situazioni: per quanto riguarda l'infanzia, in studi preliminari i PUFA sono stati utilizzati nel trattamento di bambini con problemi di irascibilità, disturbi del sonno, disturbi dell'attenzione, dell'apprendimento e dislessia. Negli adulti, i PUFA possono essere una buona risposta ai problemi di circolazione linfatica, microcircolazione, modulazione insulinica nei diabetici di tipo II e per i disturbi associati a malattie infiammatorie (Crohn, psoriasi, artrite reumatoide, dermatite atopica) e alle condizioni di edema leggero. Questi dati, tuttavia, sono stati ottenuti da studi su soggetti onnivori cui sono stati somministrati integratori.

Quanti tipi di PUFA esistono?

Possiamo subito fare una prima distinzione tra omega3 e omega6, che consiste nella numerazione degli atomi di carbonio lungo la catena che forma la loro molecola. I due tipi di PUFA a loro volta possono contenere un numero variabile di doppi legami e possono avere una catena più o meno lunga. Esiste poi una seconda distinzione tra "precursori" e acidi grassi "in forma matura", o "a catena lunga" (LCPUFAs). I precursori si ricavano dal cibo che consumiamo ogni giorno, subiscono delle trasformazioni all'interno del nostro organismo e diventano infine forme mature, biologicamente attive. Il precursore degli

omega3 si chiama Acido Alfa Linolenico (ALA). Il precursore degli omega6 è chiamato Acido Linoleico (LA). Da questi precursori si ottengono i PUFA a lunga catena (LCPUFAs), attraverso una cascata di reazioni che comportano l'azione di alcuni enzimi che compiono l'allungamento (detto elongasi) e altri che si occupano di aggiungere doppi legami (processo detto desaturasi). Tra gli omega3, i più noti sono: EPA, DPA, DHA, che differiscono tra loro appunto per le caratteristiche suddette: lunghezza della catena di atomi di carbonio e numero di doppi legami. Questi sono gli acidi grassi "in forma matura", vale a dire il risultato della "trasformazione". L'altro aspetto da considerare è "l'efficienza" della conversione dai precursori ai vari tipi LCPUFAs omega3. Ci concentriamo solo sugli omega3, perché gli omega6 sono molto facilmente ottenibili, in quanto l'alimentazione media ne è ricca (come vedremo poi, anche troppo ricca). È stato stimato che la conversione di ALA (il precursore) in EPA (l'omega3 in forma matura) è del 5-10% negli uomini sani e la conversione in DHA è del 2-5%. Nelle donne l'efficienza di conversione è molto più alta, rispettivamente del 21% e 9% circa: questo certamente accade perché la donna ha bisogno di quantità maggiori di omega3 in gravidanza e allattamento. Va tuttavia tenuto presente che nel 2010 sono stati pubblicati i risultati dello studio EPIC (il più vasto studio di popolazione condotto sui livelli di ALA e sulla conversione in EPA e DHA) che hanno mostrato come, a fronte di una minore introduzione di omega3 attraverso la dieta tipica dei vegetariani (se paragonata a chi consuma pesce in quantità), i livelli di EPA e DHA sono risultati essere pressoché uguali nei due gruppi di campioni studiati (vegetariani e onnivori). Questo studio, che necessita tuttavia di conferma su un campione più vasto, suggerirebbe la presenza di una "efficienza di conversione" in acidi grassi omega3 a lunga catena significativamente migliore nei vegetariani rispetto agli onnivori.