UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI FARMACIA

CORSO DI LAUREA
IN
SCIENZE NUTRACEUTICHE

TESI DI LAUREA

USO DI ANTUR-OMEGA NELLE PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

USE OF ANTUR-OMEGA IN CARDIOVASCULAR DISEASES

RELATRICE
DOTT.SSA
NUNZIA IACCARINO

CANDIDATA
LARA GIUSEPPINA PICCOLO
MATR. P06000905

TUTOR AZIENDALE
DOTT.SSA MARIALUISA CONZA

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

A mio padre, umile ed instancabile lavoratore.
A mia madre, donna dall'infinita forza.
Per aver sacrificato tutta la vostra vita per rendere migliore la mia,
per aver creduto in me anche quando io avevo smesso di farlo,
per essere il faro che guida la mia navigazione, dissipando le nebbie dell'incertezza.
A voi dedico tutto.

A Davide, al suo cuore immenso e alla sua infinita dolcezza,
grazie per essere stato il supporto costante del mio percorso,
con te anche le isole più remote diventano porti sicuri da poter chiamare casa.

INDICE:

Capitolo 1- APPARATO CARDIOCIRCOLATORIO

1.1 Componenti e funzioni dell'apparato cardiocircolatorio

1.2 Fattori di rischio per le patologie cardiovascolari

1.3 Principali patologie cardiovascolari

Capitolo 2- NUTRIZIONE E PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

2.1 Raccomandazioni dietetiche generali

2.2 Regime alimentare consigliato

Capitolo 3- IMPIEGO DI ANTUR-OMEGA NELLE PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

3.1 Integratore Antur-Omega

3.2 Gli acidi grassi

3.2.1 Struttura e classificazione

3.2.2 Gli acidi grassi essenziali

3.3 Benefici degli acidi grassi nelle patologie cardiovascolari

3.3.1 Omega 3

3.3.2 Omega 6

3.3.3 Omega 9

Capitolo 4- L'INTEGRATORE ALIMENTARE

4.1 Cos'è e come viene immesso in commercio

4.2 La progettazione di un integratore

4.3 Il mercato degli integratori e proposte innovative

Capitolo 5 - CONCLUSIONI

CAPITOLO 1 - APPARATO CARDIOCIRCOLATORIO

1.1 Componenti e funzioni dell'apparato cardiocircolatorio

Il sistema cardiovascolare è l'insieme delle strutture che permettono al sangue di circolare. Esso si compone di tre parti:

• il sangue, un fluido che circola per tutto il corpo portando alcune sostanze alle cellule e allontanandone altre;

• i vasi sanguigni, distinti tra arterie, vene e capillari, che costituiscono i condotti dentro i quali scorre il sangue;

• il cuore, una pompa muscolare che consente il flusso del sangue all'interno dei vasi.

Il sangue viene trasportato dal centro alla periferia attraverso arterie e arteriole e nel percorso inverso grazie a vene e venule. Gli scambi tra sangue e cellule sono mediati dal liquido interstiziale che permette il passaggio di elettroliti, sostanze nutritive e di scarto nonchè di ormoni. L'apparato circolatorio può essere suddiviso in due parti: la circolazione sistemica e quella polmonare. La prima ha inizio dal ventricolo sinistro del cuore con l'aorta, che distribuisce il sangue arterioso all' organismo, a livello dei capillari il sangue arterioso cede ossigeno e si carica di anidride carbonica divenendo sangue venoso. Dai capillari hanno quindi origine le vene che raggiungono la vena cava superiore, inferiore, il seno coronario e infine confluiscono nell'atrio destro del cuore, dove termina la circolazione sistemica. Il sangue passa dall'atrio destro al ventricolo destro e ha inizio la circolazione polmonare. L'arteria polmonare porta sangue ricco di anidride carbonica dal ventricolo destro ai polmoni. Nei capillari il sangue venoso cede anidride carbonica e si carica di ossigeno, diventando sangue polmonare. Questo torna quindi al cuore attraverso le quattro vene polmonari, confluendo nell'atrio sinistro. Termina così la circolazione polmonare. I sistemi arterioso e venoso hanno una struttura ad albero; la sezione delle arterie diminuisce dall'aorta verso la periferia, ma contemporaneamente vi è un aumento del numero di vasi in parallelo tra loro; quindi, la sezione totale aumenta con una conseguente diminuzione della velocità per consentire un maggior tempo di transito a livello capillare. Viceversa, avviene sul fronte venoso dove vi è un progressivo aumento del calibro dei vasi dalla periferia al cuore con una diminuzione del numero di rami in parallelo. I vasi sanguigni presentano una struttura complessa e diversificata da zona a zona in relazione alla specifica funzione da svolgere. In generale, la parete di ogni segmento vascolare è costituita da tre strati: la tunica intima, la tunica media e la tunica avventizia. Fra le prime due si trova una lamina elastica interna, costituita prevalentemente da elastina. La tunica media, che si differenzia nelle diverse parti del sistema vascolare, è separata da quella avventizia da un'ulteriore lamina costituita prevalentemente da fasci di fibre di

collagene. La tunica avventizia protegge il vaso e ne permette l'ancoraggio ad altre strutture. L'apparato cardio circolatorio è un sistema chiuso di vasi in cui il sangue circola sotto spinta del cuore. Il cuore (Figura 1) è principalmente costituito da muscolo cardiaco ancorato ad uno scheletro fibroso ed è avvolto da una sottile membrana, detta pericardio. La parete del cuore è formata da tre tonache:

• l'epicardio, una sottile membrana che aderisce esternamente alla superficie del cuore;

• il miocardio, lo strato più spesso, costituito da fibre muscolari disposte a rete;

• l'endocardio, formato da sottili strati di tessuto connettivo e da una superficie di cellule squamose.

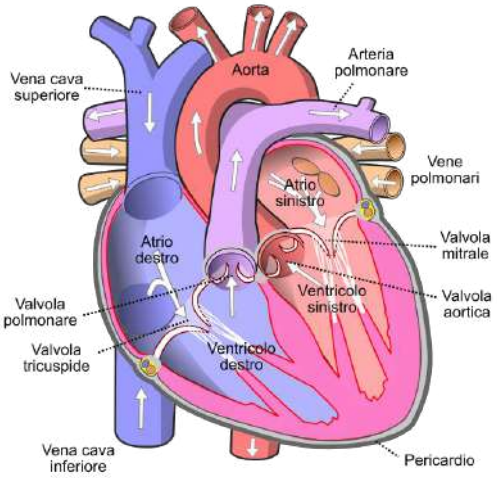

Figura 1. Anatomia del cuore.

È l'organo più importante di tutto l'apparato circolatorio; esso funge da pompa che porta il sangue ossigenato nei vari distretti anatomici del corpo umano, con lo scopo di nutrirli e inoltre porta il sangue non ossigenato ai polmoni affinché si carichi di ossigeno. Il cuore è situato all'interno della gabbia toracica, anatomicamente è divisibile in due metà, destra e sinistra. La metà destra comprende due cavità sovrapposte, l'atrio destro, in alto, e il ventricolo destro, in basso, la metà sinistra è molto simile alla metà destra e include anch'essa due cavità sovrapposte, che sono l'atrio sinistro, sopra, e il ventricolo sinistro, sotto. Gli atri e i ventricoli sono collegati da aperture, regolate dalle valvole cardiache: la loro funzione è quella di assicurare un flusso unidirezionale del sangue, cioè di impedirgli di refluire negli atri. La valvola di destra è detta tricuspide in quanto formata da tre lembi, quella di sinistra è denominata valvola mitrale o anche bicuspide poiché ha due lembi. Queste due valvole consentono

al sangue di fluire dal ventricolo al vaso sanguigno (arteria polmonare e aorta), senza che questo possa cambiare direzione. Il ventricolo di destra trae origine dall' arteria polmonare, ed è separato da questa attraverso la valvola polmonare (costituita da tre lembi connettivali). Il ventricolo di sinistra è separato dall'aorta attraverso la valvola aortica, la quale presenta una morfologia del tutto sovrapponibile alla valvola polmonare. I ventricoli hanno una parete muscolare più spessa degli atri poiché devono spingere il sangue nelle arterie con una sufficiente pressione; il sinistro è più grosso e robusto del destro poiché deve sostenere il circolo sistemico, più sviluppato e complesso. Il cuore riceve e porta il sangue attraverso una serie di vasi: la vena cava (immette in sangue non ossigenato nell'atrio destro), l'arteria polmonare (trasporta sangue non ossigenato ai polmoni), le vene polmonari (immettono sangue ossigenato nei polmoni all'interno dell'atrio sinistro) e l'aorta (parte dal ventricolo sinistro e trasporta il sangue ossigenato nei vari organi e tessuti del corpo umano). Le arterie (Figura 2) sono tubi dalla parte spessa formata da tessuto elastico e fibre muscolari che ricevono il sangue del cuore, si ramificano via via in vasi sanguigni più sottili fini ad arrivare alle arteriole attraverso cui il sangue viene convogliato all'interno dei capillari, tubicini dalla parete sottile e permeabile da parte di nutrienti, gas e prodotti di scarto. I capillari convogliano il sangue verso i piccoli vasi sanguigni, le venule, che convergono a formare le vene che riportano il sangue verso il cuore. Rispetto alle arterie le vene hanno una parte con spessore minore e più delicata, sono meno soggette a lesioni e più predisposte a fenomeni distensivi ed hanno una componente elastica e muscolare minore.

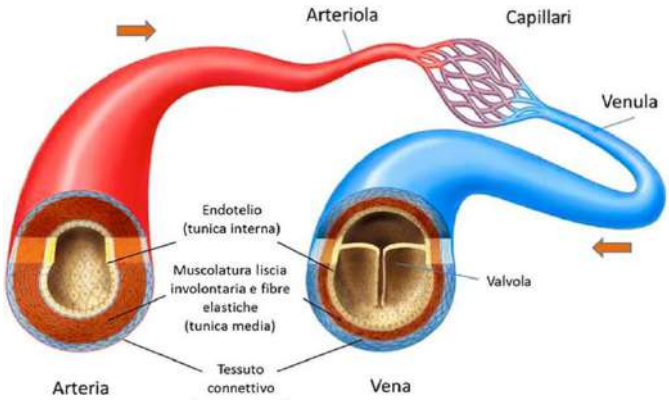

Figura 2. Anatomia e differenza della struttura di un'arteria e una vena.

L'ossigenazione e la distribuzione dei nutrienti a tutto il corpo è garantita dal ciclo cardiaco che è il processo grazie al quale il cuore pompa il sangue attraverso il sistema circolatorio. L'attività cardiaca è divisa in due momenti caratteristici (Figura 3), denominati sistole (fase di contrazione) e diastole (fase di rilassamento). Ad ogni ciclo il cuore si rilassa e i due atri si riempiono, diastole atriale, segue la contrazione degli

atri, sistole atriale, che provoca un aumento di pressione negli stessi con conseguente apertura delle valvole tricuspide e mitrale ed il riempimento dei ventricoli stessi. Vi è poi la sistole ventricolare: le valvole tricuspide e mitrale si chiudono; si aprono la valvola polmonare e la valvola aortica e il sangue è spinto nelle arterie. I ventricoli poi si rilasciano, si chiudono le valvole polmonare e aortica e, dopo un breve intervallo, ricomincia un nuovo ciclo cardiaco.

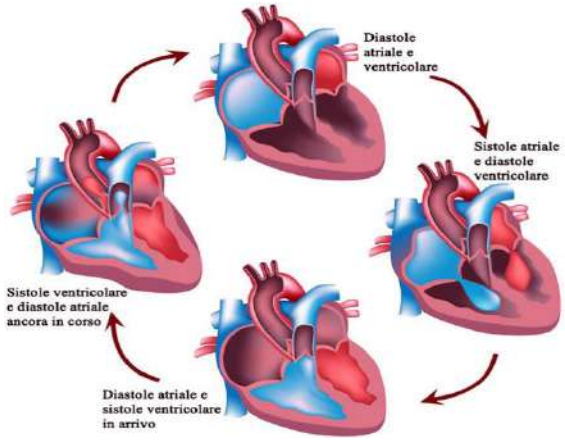

Figura 3. Illustrazione del ciclo cardiaco.

1.2 Fattori di rischio per le patologie cardiovascolari

Le malattie del sistema circolatorio sono tra le patologie cronico degenerative a più alta morbosità e fra le principali cause di disabilità. Sotto la definizione generale di malattie cardiovascolari rientrano tutte le patologie a carico del cuore e dei vasi sanguigni, e cioè: cardiomiopatie, cardiopatie congenite, ipertensione arteriosa sistemica, aritmie e tumori del cuore. Tra le forme più frequenti di tali patologie sono da annoverare le malattie ischemiche del cuore, tra cui l'infarto acuto del miocardio e l'angina pectoris la cui mortalità detiene il 33-35% e le malattie cerebrovascolari, fra cui l'ictus ischemico e l'ictus emorragico. Esse rappresentano la prima causa di morte nel complesso della popolazione tra gli anziani e la seconda negli adulti, dopo i tumori, nonostante un decremento di decessi a partire dalla metà degli anni Settanta. Gli studi epidemiologici degli ultimi anni hanno dimostrato che la reversibilità del rischio, cioè la possibilità di ridurre o di ritardare la comparsa degli eventi attraverso la riduzione dei fattori di rischio, la mortalità e la disabilità che tali patologie possono provocare sono i motivi che spingono a dedicare un ampio spazio della salute pubblica verso la loro prevenzione. Le malattie cardiovascolari riconoscono un'eziologia multifattoriale, cioè più fattori di rischio (età, sesso, pressione arteriosa, fumo, diabete, colesterolemia) contribuiscono contemporaneamente al loro sviluppo. I fattori di rischio sono

caratteristiche che aumentano la probabilità di insorgenza della malattia, questi fattori sono stati identificati ed è stata dimostrata la reversibilità del rischio poiché si dividono in non modificabili (età, sesso, familiarità) e modificabili (fumo, pressione, colesterolo, diabete). I fattori di rischio sono stati ormai identificati oggi, ed è quindi opportuno affermare che le malattie cardiovascolari possono essere prevedibili. L'ipertensione rappresenta un importante fattore di rischio; questa si sviluppa a causa di livelli di pressione elevati con conseguenza perdita di elasticità da parte delle arterie di grosso carico, le quali diventano rigide e i vasi sanguigni più piccoli si restringono. L'ipertensione affatica il cuore, può aumentare le dimensioni, renderlo meno efficace e favorire l'aterosclerosi, per questo le persone che hanno la pressione alta corrono un rischio maggiore di infarto o ictus. L'ipertensione può causare: insufficienza renale e danneggiamento della vista, inoltre il superlavoro del cuore può portare a modifiche cardiache. Una parte del danno causato dalla pressione alta è dato dall'ispessimento a livello dell'endotelio dell'arteria, solitamente liscio e quando ciò avviene, è più facile per grassi e colesterolo insediarsi nelle pareti delle arterie, arrivando a ostruirle. Il diabete anche ha una forte incidenza sul rischio cardiovascolare; il diabete, infatti rappresenta il principale fattore di rischio, ma allo stesso tempo le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte nel paziente diabetico. Il diabete è una patologia cronica che causa elevati valori di glucosio nel sangue, responsabili a loro volta dello sviluppo di lesioni delle arterie che sono alla base delle principali malattie cardiovascolari. Il rischio cardiovascolare del paziente diabetico, tuttavia non si limita agli zuccheri nel sangue, ma è stato dimostrato che spesso i pazienti diabetici presentano altri fattori come dislipidemia, ipertensione e obesità, che di fatto aumentano esponenzialmente il rischio di malattie cardiache. Nel paziente diabetico il pilastro della prevenzione delle complicanze è l'efficace controllo della glicemia; tale obbiettivo può essere perseguito e ottenuto con ormai un ampio ventaglio di farmaci ipoglicemizzanti. Si parla di diabete quando la glicemia misurata a digiuno almeno due volte a distanza di una settimana è uguale o superiore a 126 mg/dl. Esistono due forme di diabete:

• il diabete di tipo I o insulino-dipendente, da cui sono affette circa il 10% delle persone diabetiche, colpisce i giovani e le cause sono essenzialmente genetiche;

• il diabete di tipo II o non insulino-dipendente, da cui sono affette circa il 90% delle persone diabetiche, è legato all'eccesso di peso.

Le dislipidemie è una condizione patologica caratterizzata da lipidi nel sangue. I principali fattori che contribuiscono allo sviluppo di questa condizione sono, oltre alla predisposizione ereditaria, un'alimentazione non equilibrata e uno stile di vita scorretto e sedentario, in particolare, una dieta ricca di grassi saturi e colesterolo contribuisce

all'aumento dei valori lipidici nel sangue. Tra le cause secondarie che portano allo sviluppo della dislipidemia troviamo il diabete, l'abuso di alcol, le patologie renali primitive. L'eccesso di lipidi nel sangue, pur non provocando sintomi e manifestazioni in prima battuta, può provocare il loro deposito lungo pareti dei vasi con conseguenti restringimenti che ostacolano il flusso sanguigno, causando disfunzioni cardiovascolari. Le principali alterazioni si riferiscono ai livelli della lipoproteina a bassa densità o LDL: più è alto il valore di questo parametro, maggiore è il rischio cardiovascolare, infatti numerosi studi hanno dimostrato che ridurre i livelli di colesterolo-LDL diminuisce proporzionalmente il rischio cardiovascolare. L'obesità è una condizione di eccesso ponderale che è condizionata da una situazione di accumulo eccessivo di grasso corporeo in relazione alla massa magra, in termini sia di quantità assoluta, sia di distribuzione in punti precisi del corpo. La sua misurazione può essere effettuata con diversi metodi, dalla misura delle pieghe della pelle, al rapporto tra la circonferenza della vita e dei fianchi. La classificazione della popolazione in base al peso viene fatta utilizzando l'indice di massa corporea (BMI), considerato il più rappresentativo della presenza di grasso corporeo in eccesso. Il BMI si calcola secondo la formula seguente: BMI = peso (in kg) /quadrato dell'altezza (in metri). Le classi di peso per gli adulti indicate dal BMI sono:

• <18,5 Sottopeso;

• Tra 18,5-24,9 Normopeso;

• Tra 25-29,9 Sovrappeso;

• > 30 obeso.

Un ulteriore fattore di rischio è la sedentarietà, per sedentarietà si intende il tempo, eccetto il sonno, che si passa senza muovere il corpo, ovvero sdraiati, seduti o movendoci con mezzi passivi come l'auto. Quindi la persona sedentaria è colui che a causa di una malattia, disabilità o per scelta, spende la maggior parte del suo tempo in condizioni di inattività fisica. Questa situazione, a lungo andare, per via dell'adattamento del nostro corpo, può comportare a delle conseguenze anche gravi. Difatti il corpo adattandosi a questa situazione di inattività porterà a situazioni come diminuzione della densità ossea e tono muscolare, la riduzione del calibro dei vasi sanguigni, aprendo le porte allo sviluppo di patologie come ischemia del miocardio, problemi respiratori, osteoporosi e diabete mellito di tipo 2.

Il fumo è il vizio più diffuso in tutta Italia e non fa distinzione di età o sesso, ma è anche il fattore di rischio più importante per le malattie cardiovascolari. Questo perché nel fumo ritroviamo due sostanze nocive per il cuore; queste sono la nicotina e il monossido di carbonio. La nicotina stimola il corpo a produrre adrenalina, che rende il

battito cardiaco più veloce, costringendo il cuore a un maggior lavoro. Inoltre, favorisce la formazione di coaguli nel sangue. I fattori non modificabili invece, sono quelli che non possono subire cambiamenti assumendo stili di vita adeguati o farmaci; si trovano in questa categoria: l'età, fattore di rischio non modificabile per le malattie cardiovascolari, questo perché con l'aumentare di quest'ultima si ha un deterioramento del sistema circolatorio a causa del decorso biologico; il sesso, infatti si è osservato che gli uomini hanno un maggior rischio di avere un evento cardiopatico, anche se nella donna la possibilità aumenta sensibilmente dopo la menopausa, oltre a questo si è potuto notare che quando si presenta l'evento nelle donne risulta essere più grave e dannoso rispetto agli uomini; la familiarità , questo fattore di rischio è stato molto affrontato in questi ultimi anni, molti studi hanno dimostrato che se nella famiglia sono presenti parenti stretti che soffrono/hanno sofferto di malattia cardiaca, il rischio sembra aumentare significativamente. Se si può escludere coronopatia nei genitori, si può escludere anche la predisposizione familiare dei figli; se non si possono escludere con certezza eventi cardiaci nei genitori, la predisposizione familiare si aggira intorno al 40/60 percento. È bene tenere conto del fatto che la familiarità aumenta il rischio cardiovascolare a prescindere dai fattori di rischio, ma ciò non implica necessariamente che i figli si ammaleranno di cuore, quindi non andrebbe intesa come una condanna bensì come un buon motivo per fare prevenzione. Uno studio del progetto "Passi" nel biennio 2021-2022 ha evidenziato che su 100 intervistati 19 riferiscono una diagnosi di ipertensione, 18 di ipercolesterolemia, 36 sono sedentari, 24 fumatori, 43 risultano in eccesso ponderale (IMC $\geq$ 25) e meno di 7 persone consumano cinque porzioni di frutta e verdura al giorno, come raccomandato. Inoltre, quasi il 5% degli intervistati riferisce una diagnosi di diabete. Complessivamente il 41% degli intervistati presenta almeno tre dei fattori di rischio cardiovascolare menzionati sopra e solo una piccolissima quota (2%) risulta del tutto libera dall'esposizione al rischio cardiovascolare noto (EpiCentro.iss.it). Tuttavia, è possibile ridurre il rischio cardiovascolare o mantenerlo a livello favorevole abbassando il livello dei fattori modificabili attraverso lo stile di vita sano. Le linee guida sulla prevenzione cardiovascolare sono state aggiornate nel 2021, la prevenzione cardiovascolare si rivolge a soggetti non affetti da malattie cardiache e si basa principalmente sulla correzione dello stile di vita, comprendendo buone abitudini alimentari, un'adeguata attività fisica, senza dimenticare una buona igiene del sonno e la riduzione dei fattori stressanti. Dal punto di vista alimentare, la dieta mediterranea sembra promuovere più di ogni altra la salute del cuore, come sottolineato dallo studio *predimed* pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel 2013 (Ramon Estruch, 2013): tale studio randomizzato, durato quasi dieci anni, ha coinvolto ben 4774 pazienti tra i 50 e gli 80 anni, senza pregresse malattie cardiovascolari ma a elevato rischio per la presenza di almeno tre fattori di rischio tradizionali divisi in tre gruppi con differenti regimi

alimentari: dieta mediterranea con olio extravergine d'oliva (1 litro di olio a settimana); dieta mediterranea con l'aggiunta di frutta secca a guscio (noci, mandorle e nocciole, 30 grammi al giorno); dieta standard di controllo. Dai risultati è emerso che seguire una dieta mediterranea (con olio extravergine d'oliva o frutta secca ricchi in grassi insaturi, quindi buoni) apporta un beneficio notevole, riducendo in maniera significativa l'incidenza di eventi cardiovascolari. Una regolare attività fisica è un altro aspetto importante della prevenzione primaria cardiovascolare, in particolare, è lo svolgimento di attività di tipo aerobico, commisurata all'età e alle proprie condizioni di salute, a giocare un ruolo preventivo. Ciò che conta è abituare il cuore a lavorare correttamente e con costanza, settimana dopo settimana. L'esercizio fisico, oltre ad aiutare a tenere sotto controllo i valori della pressione, contribuisce a ridurre il livello di grassi nel sangue, a mantenere sotto controllo l'equilibrio metabolico e il peso corporeo. Un regolare esercizio fisico aerobico è consigliato ai soggetti sani ma anche a quanti hanno ottenuto una diagnosi di malattia cardiaca, infarto, intervento cardiochirurgico, angioplastica coronarica o scompenso cardiaco: rappresenta infatti una terapia non farmacologica che aiuta nella gestione della patologia con una riduzione delle conseguenze della malattia con efficacia ripresa delle attività quotidiane. Lo scopo della riabilitazione cardio respiratoria è ridurre le limitazioni funzionali connesse con la patologia con una riduzione del carico di disabilità connessa con l'evento acuto. In alcune linee guida cliniche la gestione dello stress è riconosciuta come un ulteriore obiettivo di prevenzione per le persone ad alto rischio complessivo di malattie cardiovascolari o con malattie cardiovascolari accertate. Tuttavia, sono attualmente disponibili pochi interventi riproducibili e basati sull'evidenza. Le patologie cardiovascolari restano ancora oggi la causa di maggiore di morte all'interno della popolazione. All'interno dell'articolo "prevenzione delle malattie cardiovascolari lungo il corso della vita" del Ministero Della Salute sono stati riportati i dati dei decessi causati dalle patologie cardiovascolari per individui di età inferiore ai 70 anni. Secondo i dati ISTAT nel 2018 in Italia sono stati rilevati complessivamente 220.456 decessi per malattie del sistema circolatorio (96.017 maschi e 124.439 femmine); di questi, 62.434 decessi sono stati attribuiti a malattie ischemiche del cuore (32.765 maschi e 29.669 femmine), comprendenti 20.739 casi di infarto acuto del miocardio (11.792 maschi e 8.947 femmine), mentre 53.901 sono stati imputati alla voce "Altre malattie del cuore" (22.863 maschi e 31.038 femmine) e 55.434 alle malattie cerebrovascolari (22.062 maschi e 33.372 femmine). Le malattie ischemiche del cuore, le altre malattie del cuore e le malattie cerebrovascolari rappresentano le prime tre cause di morte in Italia (27,1% di tutti i decessi nel 2018), anche se i loro tassi di mortalità si sono ridotti in 15 anni: dal 2003 al 2018, infatti, si è passati per le malattie ischemiche del cuore da 15,62 a 8,03 per 10.000 abitanti (in particolare da 6,44 a 2,74 per 10.000 abitanti per l'infarto acuto del miocardio), per le "Altre malattie del cuore" da 10,08 a 6,85 per

10.000 abitanti, per le malattie cerebrovascolari da 13,43 a 7,01 per 10.000 abitanti, mentre per le malattie del sistema circolatorio nel loro complesso si è passati da 46,87 a 28,08 per 10.000 abitanti. L'analisi dei tassi di mortalità standardizzati per uomini e donne per malattie ischemiche del cuore mostra che negli uomini la mortalità è trascurabile fino a 40 anni, emerge fra 40 e 50 anni e poi cresce in maniera esponenziale con l'avanzare dell'età; nelle donne si manifesta circa 10 anni dopo, a partire dai 60 anni e cresce rapidamente dopo i 70 anni (Figura 4). (Ministero Della Salute)

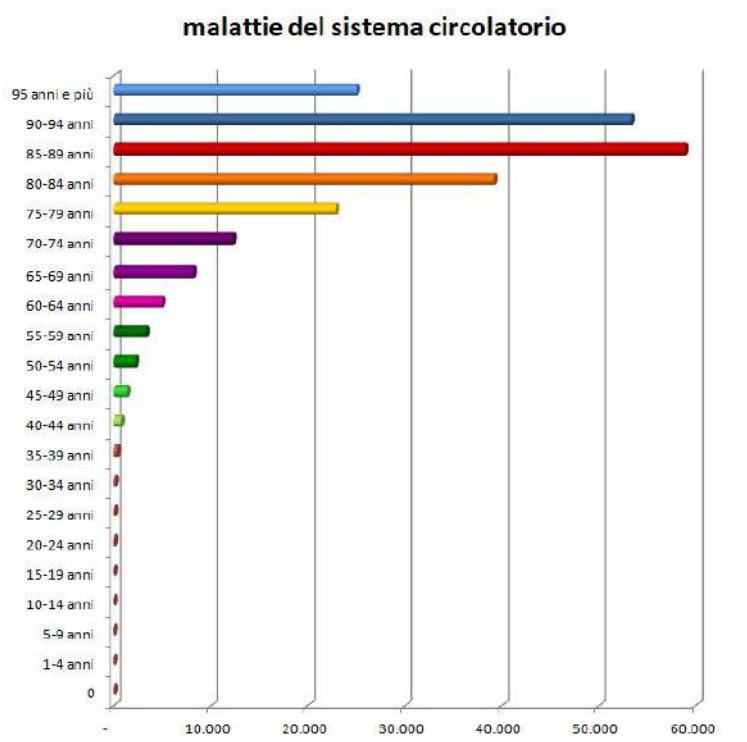

Figura 4. Decessi causati da patologie del sistema circolatorio in base alle fasce d'età.

A partire dai 40 anni si cominciano a registrare valori significativi, che hanno il loro picco nella fascia 85-89 anni. Ancora oggi è opinione diffusa che le malattie cardiovascolari riguardino soprattutto gli uomini e la grande maggioranza delle donne ha una percezione molto bassa dei pericoli causati da queste patologie. (Figura 5)

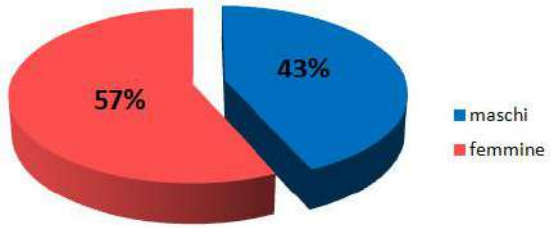

Figura 5. Decessi causati da patologie del sistema circolatorio in base al sesso.

1.3 Principali patologie cardiovascolari:

La malattia cardiovascolare è un processo patologico che interessa più comunemente il sistema arterioso e comporta il restringimento progressivo delle arterie, fino alla loro parziale o completa ostruzione, a causa generalmente della formazione di placche all'interno delle arterie, chiamate ateroma o placche aterosclerotiche (Figura 6). Fra le malattie cardiovascolari più diffuse troviamo l'aterosclerosi, malattia cronica e progressiva a carico delle pareti delle arterie che perdono elasticità e subiscono un processo di ispessimento ed indurimento, a causa della formazione di placche di lipidi, cellule infiammatorie e colesterolo presenti nel sangue.

Figura 6. Ostruzione di un'arteria a causa di un eccesso di colesterolo.

Le arterie in queste condizioni determinano una riduzione o un'ostruzione del flusso sanguigno. Il blocco di un vaso sanguigno a causa di aterosclerosi è all'origine di attacco cardiaco e ictus, quando compaiono i primi segnali la malattia cardiovascolare è già in uno stadio avanzato. L'aterosclerosi, infatti, è asintomatica fino a quando non compromette il flusso del sangue all'interno delle arterie (Figura 7). I primi sintomi di restringimento (stenosi) graduale delle arterie sono: dolore al torace (angina) causato da uno sforzo; crampi agli arti inferiori; insufficienza renale; ipertensione arteriosa. Se le arterie che irrorano il cuore (arterie coronarie) subiscono un'ostruzione improvvisa, può conseguirne un infarto. Un'ostruzione delle arterie che irrorano il cervello può causare un ictus, mentre l'occlusione delle arterie degli arti inferiori può dare luogo alla cancrena del piede o della gamba.

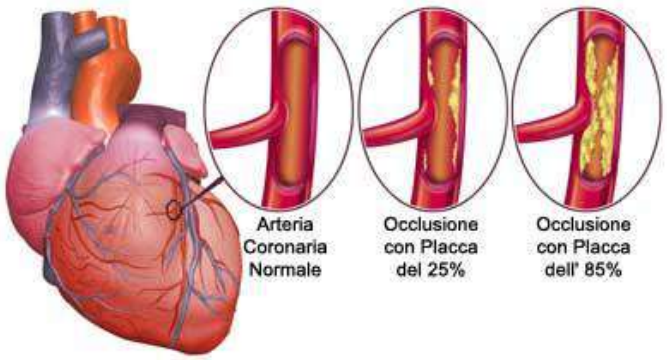

Figura 7. Progressione della formazione della placca.

L' aterosclerosi è causata da diversi fattori: abitudine al fumo, elevati livelli di colesterolo LDL (colesterolo cattivo), ipertensione arteriosa, diabete, obesità, sovrappeso, un'alimentazione ricca di grassi di origine animale (saturi), sale e zuccheri, e povera di fibre, minerali e vitamine. Le placche aterosclerotiche possono istruire anche le arterie coronarie rendendole rigide ed irregolari, in questo caso parliamo di coronaropatia una malattia del cuore responsabile di un apporto inadeguato del sangue al muscolo cardiaco. Questa patologia è di norma asintomatica fino a quando la placca aterosclerotica raggiunge grandi dimensioni, a questo punto possono sopraggiungere: stanchezza, sudorazione, dolore addominale, dolore al petto. La causa principale di coronaropatia è l'accumulo del colesterolo LDL e degli altri grassi sulle pareti di un'arteria coronarica, attraverso il processo di aterosclerosi può colpire anche altre arterie oltre a quelle coronarie. Fenomeni come la rottura della placca aterosclerotica o l'ostruzione del vaso con riduzione dell'afflusso di sangue possono causare la formazione di un coagulo di sangue, chiamato trombo. Questo coagulo può arrivare a ostruire totalmente l'arteria, provocando un'ischemia miocardica acuta, tipica delle

sindromi coronariche acute. Queste sindromi comprendono diversi tipi di attacco cardiaco.

CAPITOLO 2 - NUTRIZIONE E PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

2.1 Raccomandazioni dietetiche generali

La nostra salute si basa sul cibo che mangiamo, una buona alimentazione contribuisce a rafforzare e mantenere il corpo in salute assicurandogli la giusta quantità di energia, bisogna però per mangiare bene, avere consapevolezza degli alimenti che si assumono e dalle conseguenze che potrebbero avere sulla salute. È stato condotto uno studio tra il 2008 e il 2012 dall'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare/*Health Examination Survey (Oec/Hes)*sui comportamenti alimentari degli italiani (Figura 8), sono state raccolte le frequenze di consumo degli alimenti dei soggetti ed è emerso che solo la minoranza della popolazione ha uno stile di vita sano. (Giampaoli S., 2015)

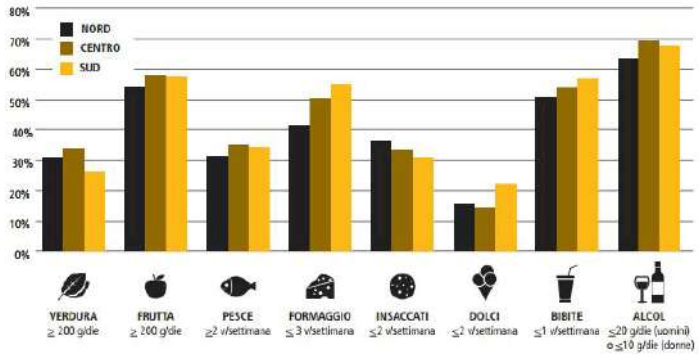

Figura 8. Prevalenza della popolazione che segue le raccomandazioni della sana alimentazione, per macroarea geografica.

L'istogramma in figura (Figura 9) riporta il consumo di alcuni alimenti, espresso in percentuale rispetto alle calorie totali, in confronto al valore raccomandato, basato sulle indicazioni della Società Italiana di nutrizione umana e sulle linee guida europee per la prevenzione cardiovascolare. Colpisce principalmente l'elevata quantità di lipidi, soprattutto grassi saturi e zuccheri, che risultano consumati in quantità eccessive , ancora l'eccessivo consumo di colesterolo , il minimo apporto di fibre, che spiegano dunque la distribuzione dei fattori di rischio e la frequenza delle condizioni ad alto rischio tra la popolazione italiana, come il sovrappeso e l'obesità, che affliggono quasi il 75% della popolazione adulta, l'inattività fisica che riguarda il 30-40%, l'ipertensione che colpisce il 50%, l'ipercolesterolemia il 35% e il diabete il 7-11%. Servirebbe una maggiore divulgazione ed educazione nella popolazione verso una dieta sana e preventiva. Inoltre, è necessario diffondere nella popolazione la cultura della "dieta mediterranea moderna", un'alimentazione varia e bilanciata con porzioni modeste, che raccomanda, oltre alla riduzione dei grassi saturi, la riduzione del consumo di sale, di olio d'oliva e di vino a causa del loro elevato valore energetico. La

qualità dei grassi utilizzati è tra i fondamenti sia del modello mediterraneo che delle raccomandazioni. È consigliato il consumo di olio d'oliva, pesce e frutta secca, contenenti prevalentemente acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi, a scapito dei grassi saturi, il cui eccesso è correlato all'insorgenza di malattie cardiovascolari. Altro punto cardine è il consumo giornaliero di frutta, verdura e cereali integrali, e solo un consumo occasionale di alimenti derivati da farine raffinate o contenenti zuccheri aggiunti, quali dolci e bevande zuccherate, per prevenire lo sviluppo di diabete e insulino resistenza. Per quanto riguarda il consumo di bevande alcoliche, secondo le linee guida non bisogna superare il limite di 100 g di alcol puro a settimana, la dieta mediterranea consiglia un consumo moderato di vino rosso, in quanto ne riconosce proprietà benefiche dovute principalmente alla presenza di composti rischio più elevato di ictus, malattia coronarica, insufficienza cardiaca e berne oltre il limite raccomandato riduce l'aspettativa di vita. (Ministero della Salute)

Figura 9. Illustrazione della piramide alimentare.

Non esiste una dieta specifica per chi è reduce da un evento cardiaco come l'infarto miocardico o soffre o ha sofferto di angina pectoris, tuttavia, è importante cercare di mangiare in modo equilibrato seguendo un regime alimentare che assicuri un corretto apporto di grassi, di proteine, di carboidrati e che preveda l'astensione dalle bevande alcoliche.

La dieta mediterranea, che privilegia il consumo di acidi grassi monoinsaturi (come quelli dell'olio di oliva) e Omega-3 (come quelli del pesce o delle noci), è stata associata alla riduzione del rischio cardiovascolare, le linee guida raccomandano tuttora a coloro che sono stati colpiti da un attacco di cuore una dieta che preveda, oltre

a un minore apporto di colesterolo, con una riduzione più ampia dell'introito di grassi totali.

Di seguito, è presentato un elenco di abitudini alimentari salutari che possono contribuire a mantenere un corpo sano per la prevenzione cardiovascolare, integrare queste pratiche nella routine quotidiana può favorire una dieta equilibrata e sostenibile nel lungo termine :

- Scegliere cibi con un basso contenuto di grassi saturi e colesterolo;
- Scegliere cibi ad elevato contenuto di amido e fibre e basso tenore in zuccheri semplici;
- Cucinare senza grassi aggiunti;
- Preferire metodi di cottura semplici, come la cottura a vapore, sulla griglia o piastra, in pentola a pressione, ecc., piuttosto che la frittura, la cottura in padella o bolliti di carne;
- Mangiare con moderazione, suddividendo le calorie della giornata tra colazione, spuntino, pranzo, merenda del pomeriggio e cena, invece di consumare tre pasti (colazione, pranzo e cena) troppo abbondanti.

2.2 Regime alimentare consigliato

Gli alimenti da evitare sono vari e principalmente includono cibi preconfezionati o precotti ricchi di conservanti, cibi con elevate quantità di sale come alimenti in scatola, spuntini salati, fritture, salse o ancora cibi *fast-food*, condimenti grassi come burro, lardo, margarine; alimenti con una grande quantità di grassi saturi come gli insaccati ed infine alimenti ricchi di zuccheri come dolci, dolciumi, bevande zuccherine. Tra gli alimenti consentiti e consigliati, invece, come primo alimento che non deve mai mancare nella dieta ritroviamo le verdure, crude o cotte, in porzioni abbondanti, le quali permettono di integrare correttamente sali minerali, antiossidanti e vitamine necessari all'organismo e utili per la prevenzione cardiovascolare; insieme alla verdura anche la frutta andrebbe consumata giornalmente, evitando però di assumere frutti eccessivamente zuccherini come ad esempio cachi o uva. Ancora, il pesce, principalmente il pesce azzurro che contiene grandi quantità di Omega-3, che ha numerosi benefici nelle patologie legate all'apparato cardiocircolatorio. I legumi ricchi di proteine vegetali, è consigliato mangiarli in associazione con i cereali così da formare un piatto unico. È preferibile il consumo di carne bianca e di affettati più magri, come bresaola, privandoli del grasso visibile. Riso, pasta, pane integrale da preferire ai cereali raffinati e come condimento olio extra vergine d'oliva da aggiungere a crudo e con moderazione ai pasti. In caso di sovrappeso o obesità, si raccomanda la riduzione del peso e del "girovita", ossia la circonferenza addominale, indicatrice della quantità di grasso depositata a livello viscerale. Valori di circonferenza vita superiori a 94 cm nell'uomo e ad 80 cm nella donna si associano ad un rischio cardiovascolare "moderato"; valori superiori a 102 cm nell'uomo e ad 88 cm nella donna sono associati ad un "rischio elevato". Tornare ad un peso normale permette di ridurre tutti i fattori di rischio, come diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, malattie che aumentano il rischio cardiovascolare. Non fumare, il fumo aumenta il rischio di ipertensione arteriosa e anche il rischio di infarto cardiaco, ictus cerebrale e altre malattie delle arterie. La probabilità per un fumatore di subire un ictus è doppia rispetto a chi non fuma ed è cinque volte maggiore il rischio di avere problemi al cuore.

CAPITOLO 3 - IMPIEGO DI ANTUR OMEGA NELLE PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

3.1 Integratore Antur Omega

È un integratore alimentare di acidi grassi polinsaturi (Figura 10) tra cui:

- Omega -3: acido eicosapentanoico (EPA), acido docosaesanoico (DHA);
- Omega-6: acido linoleico;
- Omega-9: acido oleico.

Tale integratore ha una composizione a base di: EPA, DHA, olio di lino, olio di girasole, acido linoleico, acido oleico, acetato di DL-alfa tocoferile, gelatina alimentare (come rivestimento).

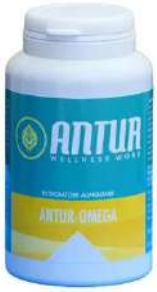

Figura 10. Integratore Antur-Omega.

3.2 Gli acidi grassi

3.2.1 Struttura e classificazione Per acidi grassi intendiamo acidi monocarbossilici alifatici contenenti un numero variabile di atomi di carbonio, che in natura è in genere pari e compreso tra 4 e 24; la presenza del gruppo carbossilico all'estremità della catena idrocarburica rende queste molecole anfipatiche. È possibile classificare gli acidi grassi in saturi e insaturi sulla base, rispettivamente, dell'assenza e della presenza di almeno un doppio legame (Figura 11).

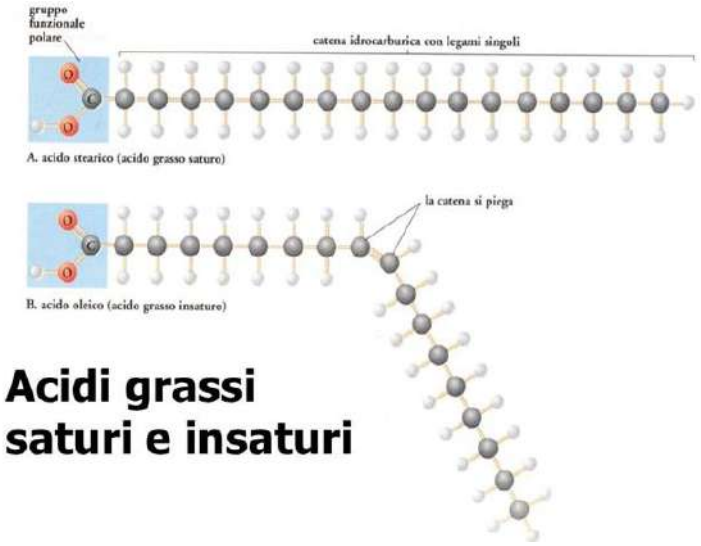

Figura 11. Differenza strutturale tra acidi grassi saturi e insaturi.

La formula generale di un acido grasso saturo con n atomi di carbonio è $C_nH_{2n}O_2$. Le catene non ripiegate che contraddistinguono gli acidi grassi saturi permettono un'aggregazione tra queste molecole che genera strutture fortemente stabilizzate da interazioni di non-legame. Gli acidi grassi insaturi sono a loro volta classificabili in monoinsaturi (*MUFA, Mono-Unsaturated Fatty Acid*), caratterizzati da un solo doppio legame, e in polinsaturi (*PUFA, Poly-Unsaurated Fatty Acid)*, caratterizzati da due o più doppi legami. Gli acidi grassi insaturi possono esistere in configurazione cis o trans in funzione dell'orientamento degli idrogeni impegnati nel doppio legame. Gli isomeri cis (Figura 12), più abbondanti nei grassi naturali, sono caratterizzati da un angolo rigido all'interno della catena idrocarburica che si ripercuote in un impacchettamento lasso e meno compatto rispetto agli acidi grassi saturi.

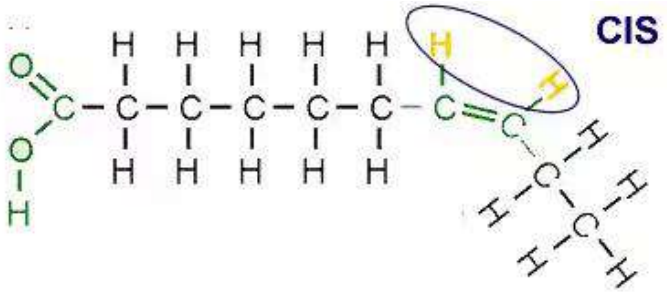

Figura 12. Struttura acido grasso insaturo in configurazione cis.

Gli acidi grassi cis, specialmente quelli monoinsaturi come l'acido oleico (trovato nell'olio d'oliva), sono associati a diversi benefici per la salute, inclusi effetti positivi sul sistema cardiovascolare. A temperatura ambiente, tendono a essere liquidi, poiché la loro struttura piegata impedisce loro di impilarsi in modo ordinato, ciò contribuisce alla loro stabilità fisica sotto forma di oli liquidi; infatti, le principali fonti includono oli vegetali (come l'olio d'oliva, l'olio di girasole e l'olio di canola), noci, semi e alcune varietà di pesce, i quali sono spesso raccomandati nelle diete per promuovere la salute cardiovascolare e generale. Questi acidi grassi sono noti per il loro ruolo benefico nel ridurre il colesterolo LDL e nel fornire energia essenziale al corpo. Al contrario, la configurazione di tipo trans (che si ottiene in genere a seguito di trasformazioni tecnologiche) è caratterizzata da una piegatura di minore ampiezza nella regione del doppio legame con la conseguenza che gli acidi grassi si impacchettano tra loro in modo più stretto dei tipici acidi grassi insaturi naturali (Figura 13). Essi sono una classe di acidi grassi insaturi caratterizzati dalla presenza di almeno un doppio legame nella configurazione trans, il che significa che i gruppi di atomi di idrogeno sono posizionati su lati opposti della catena di carbonio e questa configurazione conferisce loro una forma più lineare rispetto agli acidi grassi cis, in cui i gruppi di idrogeno si trovano sullo stesso lato della catena di carbonio.

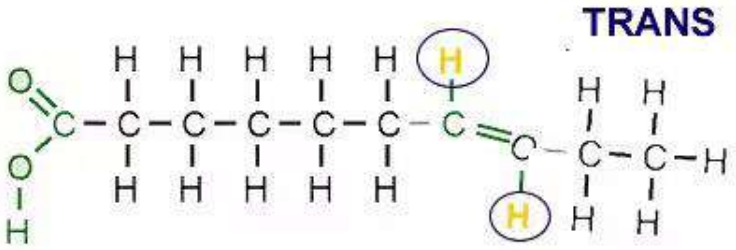

Figura 13. Struttura di un acido grasso insaturo in configurazione trans.

Possono essere presenti naturalmente in alcuni alimenti, ma la fonte principale è rappresentata dai prodotti alimentari trasformati industrialmente. Durante il processo di idrogenazione parziale degli oli vegetali, utilizzato per produrre grassi solidi per la produzione di margarina, *crackers*, biscotti e altri alimenti confezionati, si possono formare acidi grassi trans. Esempi di alimenti che possono contenere acidi grassi trans includono quindi margarina, cibi fritti, spuntini confezionati, prodotti da forno commerciali e alcuni tipi di *fast food*. L'assunzione eccessiva di acidi grassi trans è stata associata a diversi problemi di salute, tra cui un aumento del rischio di malattie cardiovascolari. Pertanto, molte organizzazioni sanitarie raccomandano di limitare il consumo di alimenti contenenti acidi grassi trans e di privilegiare fonti più salutari di grassi, come acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi. Le proprietà degli acidi grassi

dipendono strettamente dalla lunghezza della catena carboniosa e dal grado di insaturazione: quanto più lunga e satura è la catena, tanto è maggiore il punto di fusione. Gli acidi grassi animali sono caratterizzati da catene idrocarburiche quasi mai ramificate; in ogni caso, le analisi del profilo lipidico degli organismi prendono in considerazione solo quelli non ramificati. Gli acidi grassi hanno varie funzioni: per quanto riguarda la funzione energetica, gran parte del fabbisogno energetico delle cellule viene soddisfatto dall'ossidazione dei trigliceridi, esteri neutri del glicerolo in cui gli atomi di idrogeno delle tre funzioni alcooliche sono stati sostituiti dalle catene di tre acidi grassi tramite reazioni di condensazione. I trigliceridi si accumulano negli adipociti e costituiscono un'importante riserva di energia metabolica: la loro completa ossidazione produce infatti circa 9 kcal/g a fronte delle 4 kcal generate dall'ossidazione dei carboidrati e delle proteine. Passando invece al ruolo strutturale, gli acidi grassi sono componenti essenziali delle membrane cellulari, infatti durante la formazione del *bilayer* lipidico ogni cellula in base al proprio "fenotipo" effettua la selezione degli acidi grassi da inserire nella membrana in formazione, svolgono un ruolo chiave nel fornire energia al corpo, possono essere sintetizzati dal corpo umano, ma alcuni acidi grassi, noti come acidi grassi essenziali, devono essere assunti attraverso la dieta poiché il corpo non è in grado di produrli autonomamente e se il soggetto non introduce tali alimenti, gli acidi grassi essenziali non saranno disponibili e la membrana in formazione sarà deficitaria. I fosfolipidi sono abbondanti in tutte le membrane biologiche e sono distinti in fosfogliceridi e in sfingolipidi sulla base della funzione alcolica in essi più rappresentativa, glicerolo e sfingosina, rispettivamente. Nei fosfogliceridi, i fosfolipidi prevalenti nella maggior parte delle membrane, i primi due atomi di carbonio del glicerolo sono esterificati a due acidi grassi, mentre il terzo è esterificato ad un acido ortofosforico, a meno di ulteriori sostituzioni si forma, così, l'acido fosfatidico o il diacilglicerolo-3-fosfato che rappresenta il fosfogliceride più semplice e meno abbondante nelle membrane biologiche. La presenza di una testa molto polare e di due lunghe code non polari conferisce ai fosfogliceridi la caratteristica natura anfipatica che fa sì che gli stessi si associno a formare il doppio strato lipidico. Gli sfingolipidi (chiamati così poiché inizialmente le loro funzioni erano misteriose, come la sfinge) sono lipidi polari in cui lo scheletro molecolare è rappresentato dalla molecola di sfingosina, un ammino-alcol a lunga catena insatura. I glicolipidi sono molecole costituite dal legame tra un lipide ed un glucide; essi sono localizzati principalmente sulla membrana plasmatica e, nelle cellule animali, derivano dalla sfingosina. Infine, per quanto riguarda il ruolo della comunicazione intra cellulare**,** il fosfatidilinositolo e i derivati della sfingosina agiscono da segnali intracellulari. I fosfolipidi contenenti inositolo servono anche come punti di nucleazione per l'organizzazione di complessi sopra molecolari implicati nella trasmissione del segnale e nell'esocitosi. Infine, gli sfingolipidi di membrana fungono da sorgente di messaggeri

intracellulari; sia il ceramide che la sfingomielina sono potenti regolatori di alcune proteine chinasi. Il ceramide ed i suoi derivati sono coinvolti nella regolazione della divisione e del differenziamento cellulare e dell'apoptosi. (Lehninger, 2005)

3.2.2 Gli acidi grassi essenziali

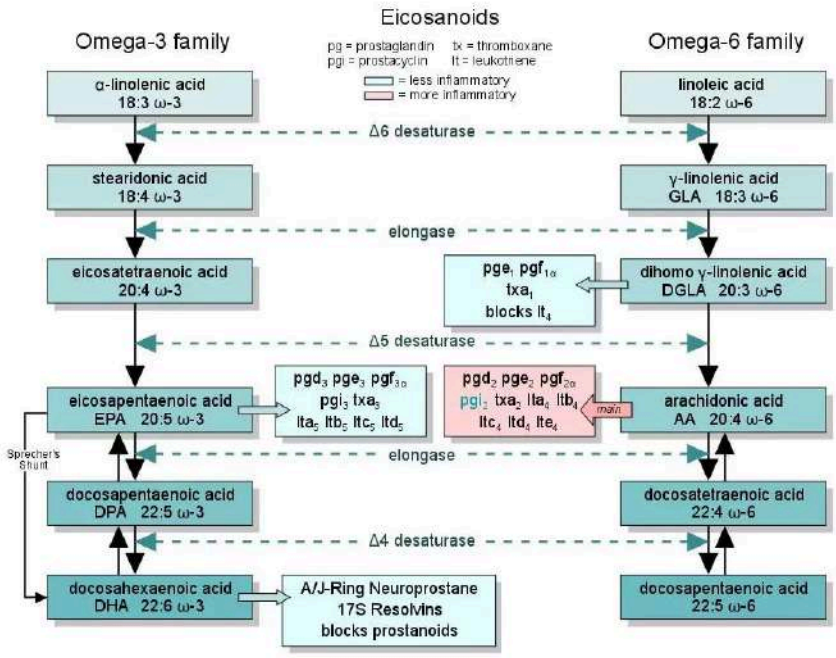

Figura 14. Percorso dell'Omega-3 e dell'Omega-6.

Nel 1929 Burr e Burr scoprirono le caratteristiche degli acidi grassi, da allora i ricercatori hanno mostrato un interesse sempre maggiore per i grassi essenziali insaturi, poiché costituiscono la struttura delle membrane cellulari dell'organismo, in particolare dei neuroni del cervello, sono coinvolti nel processo di trasformazione dell'energia e regolano i flussi di informazioni tra le cellule. Gli acidi grassi polinsaturi sono anche precursori di molecole "ormonali", spesso con effetti opposti, prostaglandine, prostacicline, trombossani, leucotrieni, lipossine, resolvine, protetine che regolano l'immunità, l'aggregazione piastrinica, l'infiammazione, ecc. Hanno dimostrato che livelli elevati di polinsaturi. Gli acidi grassi Omega-3 nei tessuti sono correlati ad una ridotta incidenza di malattie cardiovascolari degenerative, di alcune malattie mentali come la depressione e di malattie neurodegenerative come l'Alzheimer; l'equilibrio tra acidi Omega-3 e Omega-6 consente alle membrane cellulari di svilupparsi con la giusta flessibilità e fluidità, per trasportare messaggi tra i neuroni; questo è un fattore determinante per il benessere fisico e mentale e ha una profonda influenza su tutti le risposte infiammatorie del corpo (Caramia G, 2008 Apr). Questi acidi grassi essenziali che fanno parte del gruppo dei polinsaturi, in quanto contengono più doppi legami

lungo la catena carboniosa, non possono essere prodotti autonomamente dal nostro corpo e per questo sono definiti 'essenziali' perché devono essere assunti attraverso l'alimentazione. I precursori di questi acidi grassi sono l'acido linoleico e alfa linoleico. (Figura 14)

L'Omega-3 è il precursore dell'acido eicosapentanoico, che porta alla produzione di fattori antinfiammatori; l'Omega-6 è invece precursore dell'acido arachidonico il quale porta alla formazione di fattori pro-infiammatori; in realtà all'interno della stessa pista sono presenti sia l'attività infiammatoria che antinfiammatoria e sono attivi un controllo ed una regolazione tra le due attività. Dall'acido diomo-gamma-linoleico (DGLA) hanno origine le prostaglandine E1 e i leucotrieni della serie 3, di origine antinfiammatoria; effettua una regolazione sulla fosfolipasi A2 ed inoltre è un elemento indispensabile per la maturazione dei linfociti e quindi per il funzionamento del sistema immunitario. EPA invece è un importante acido grasso da cui parte la sintesi di prostanoidi della serie 3 ad attività antinfiammatoria e di leucotrieni, la trasformazione di acido alfa linoleico in EPA è dipendente anche dalla competizione con la pista Omega-6 e disponibilità dei cofattori; invece, la trasformazione di acido alfa linoleico in DHA nell'uomo non si realizza efficacemente. Gli effetti dell'EPA e del DHA è quello di bilanciare gli effetti infiammatori dell'acido arachidonico, il DHA è l'acido grasso che viene più difficilmente incorporato nelle membrane come residuo di fosfolipidi; quindi, bisogna valutare attentamente la strategia di supplemento sia attraverso cibi che come nutraceutico.
Questi acidi grassi hanno molte funzioni:

- Partecipano alla costituzione delle membrane cellulari;
- Permettono la sintesi di alcune sostanze dette eicosanoidi bioregolatori coinvolti nella modulazione di importanti reazioni cellulari come l'infiammazione;
- Soprattutto in condizioni patologiche, favoriscono il ripristino dei parametri metabolici come la pressione sanguigna, la colesterolemia, la trigliceridemia e i danni arrecati dall'iperglicemia ecc;
- Proteggono dall'aterosclerosi, dalle trombosi e dalle embolie che scatenano eventi infausti di natura vascolare (ischemie cardiache cerebrali ecc);
- Supportano la funzione cognitiva e proteggono dalla degenerazione del sistema nervoso;
- Garantiscono il mantenimento della funzione visiva;
- Possono agire positivamente sulla depressione;
- Esercitano uno stimolo positivo sullo sviluppo embrionale e sull'accrescimento del bambino.

La carenza di acidi grassi insaturi all'interno della nostra alimentazione è correlata *in primis* al rischio di sviluppare patologie cardiovascolari, ma anche ad altri problemi fisici come il non riuscire a combattere le infiammazioni che sono alla base di malattie e condizioni croniche che abbassano sensibilmente la qualità della vita, indebolimento del sistema immunitario che non riesce a proteggerci dagli attacchi esterni, inoltre i grassi sono quelli che ci forniscono energie quindi una carenza porta automaticamente ad un affaticamento ed indebolimento del corpo; gli acidi grassi Omega-3 inoltre aiutano a bruciare i grassi viscerale e sottocutaneo.

3.3 Benefici degli acidi grassi nelle patologie cardiovascolari

3.3.1 OMEGA-3: Il cuore, motore pulsante della vita, è soggetto a molteplici fattori che influenzano la sua salute a lungo termine. Tra le molte componenti di uno stile di vita sano, gli acidi grassi Omega-3 emergono come veri alleati nella promozione della salute cardiovascolare. Questi nutrienti essenziali, noti per le loro proprietà benefiche, sono spesso considerati veri e propri "*superfood*" per il cuore. In questo elaborato, ci addentreremo nel mondo degli Omega-3, analizzando il loro impatto rivoluzionario sulla prevenzione delle malattie cardiache e sul mantenimento di un sistema cardiovascolare robusto. Dai meccanismi cellulari agli effetti clinici, gli Omega-3 si pongono come "guardiani del cuore", offrendo nuove prospettive nella promozione della salute cardiovascolare e del benessere generale. Questi acidi grassi riducono la disfunzione endoteliale, l'ossidazione delle LDL e tutti processi alla base della formazione della placca aterosclerotica e non solo, anche di molte complicanze macro e micro vascolari, hanno anche un'azione cardioprotettiva, riducono infatti in modo rilevante il rischio di patologie cardiache, quali le coronaropatie, l'insufficienza coronarica, la stenosi coronarica la morte cardiaca improvvisa e l'infarto del miocardio; questi acidi grassi fluidificano il sangue, riducendo la tendenza alla formazione di emboli e trombi. Iniziando a parlare dell'azione protettiva degli Omega-3 sul cuore, questa si esplica attraverso l'incorporazione dell'EPA e del suo precursore l'acido alfa linoleico all'interno delle membrane dei miocardiociti; le catene lipidiche espletano a livello delle membrane fosfolipidiche un ulteriore azione protettiva attraverso la produzione di molecole antinfiammatorie. In un recente studio (Lázaro I., 2020) è stato osservato l'effetto dell'EPA sulla protezione dall'infarto del miocardico con sopraslivellamento del tratto ST più comunemente chiamato STEMI: occlusione coronarica causata da un trombo che conduce all'arresto totale del flusso sanguigno nel territorio irrorato dall'arteria interessata. All'interno dello studio sono stati inclusi 944 pazienti con STEMI, sono stati studiati i livelli sierici di EPA e soprattutto se la loro presenza nel momento dell'infarto fosse associata a una minore incidenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), mortalità per tutte le cause e riammissione

per patologie cardiovascolari (CV). Alla fine dello studio è stato dimostrato l'effetto benefico degli Omega-3 nelle patologie cardiovascolari; infatti, i livelli plasmatici di EPA sono risultati inversamente proporzionali al rischio di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori ed invece i livelli plasmatici di acido alfa linoleico ALA sono inversamente proporzionali alla mortalità per tutte le cause. L'azione cardioprotettiva degli acidi grassi Omega-3 è sempre più accertata, i dati dicono che la qualità dei grassi è meglio della quantità, che ridurre l'apporto di acidi grassi saturi e sostituirli con quelli insaturi è meglio che ridurre l'apporto totali di grassi nella dieta. I PUFA Omega-3 sono probabilmente cardioprotettivi attraverso diversi meccanismi. Hanno effetti antiaritmici e antitrombotici e migliorano la funzione endoteliale, è stato dimostrato che la formazione della placca aterosclerotica viene inibita dall'ingestione di EPA e DHA. Le concentrazioni di colesterolo totale e trigliceridi si abbassano con il consumo di olio di pesce senza un calo dei livelli di lipoproteine ad alta densità (Harper CR, 2001). Un recente studio condotto a Boston ha dimostrato che soggetti che presentavano quantità elevate di EPA e DHA sul totale degli acidi grassi contenuti nei globuli rossi siano esposti il 40 % in meno alla morte per patologie cardiovascolari, rispetto a coloro che presentavano bassi indici di questi acidi grassi (Harris et al, Clin Lipidol. 2018). I fattori di rischio per le patologie cardiovascolari devono essere tenuti sotto controllo ed entro i limiti per evitare problemi, il *Journal Of American Heart Association* ha svolto una metanalisi sul rapporto tra assunzione di Omega-3 e la riduzione della pressione arteriosa (Jennifer A. Ritonja, 2022). Sono stati inclusi 71 studi che hanno visto coinvolte circa 5000 persone con una dose combinata di EPA + DHA di circa 2,8 grammi al giorno, ed è stato dimostrato che l'assunzione di queste quantità di Omega-3 è correlata alla riduzione di pressione arteriosa ed inoltre l'assunzione di più di 3 grammi al giorno possono essere associati ad ulteriori benefici nella riduzione della pressione arteriosa tra i gruppi ad alto rischio di patologie cardiovascolari. Questi acidi grassi risultano essere realmente 'essenziali' per la salute del cuore; questi, infatti, riducono i trigliceridi ed hanno effetti pleiotropici come la riduzione dell'infiammazione, il miglioramento della composizione e dello stabilimento della placca e l'alterazione delle membrane cellulari (Weinberg RL, 2022). Molte evidenze cliniche dimostrano, inoltre, la protezione che offre l'assunzione di acidi grassi Omega-3 verso la malattia coronarica, in particolare in uno studio è stata verificata l'ipotesi che alti livelli di EPA siano efficaci per la prevenzione di eventi coronarici maggiori in soggetti ipercolesterolemici (Yokoyama M, 2007 Jul 21). Cira 18000 pazienti sono stati assegnati casualmente ad una terapia esclusivamente con statine o una terapia con l'associazione di EPA e statine: nel gruppo trattato con l'acido eicosapentanoico è stato osservato una riduzione degli eventi coronarici maggiori, una riduzione dell'angina instabile e degli eventi coronarici non fatali ed inoltre sia in pazienti con una storia di malattia coronarica che non l'assunzione di EPA ha diminuito

l’insorgenza di eventi coronarici maggiori. Questi acidi grassi PUFA Omega-3 risultano efficaci anche sull’aterosclerosi coronarica; infatti, riducono il volume della placca aterosclerotica e possono aiutare a ridurre la perdita di diametro dei segmenti più stretti delle arterie coronarie nei pazienti con malattia coronarica, andando a ridurre la progressione dell’aterosclerosi coronaria (Gao Z, 2022 Jun 20). Il ruolo degli acidi grassi Omega-3 nella prevenzione delle patologie cardiovascolari è innegabile e costituisce un elemento cruciale per la nostra salute cardiaca: le ricerche scientifiche hanno dimostrato in modo convincente che l'assunzione regolare di Omega-3 può ridurre significativamente il rischio di malattie cardiovascolari, tra cui l'aterosclerosi, l'ipertensione e l'infarto. L'effetto positivo degli Omega-3 si manifesta attraverso diversi meccanismi, inclusi l'aumento della lipoproteina ad alta densità HDL (detto anche colesterolo "buono"), la riduzione della trigliceridemia, la stabilizzazione della pressione sanguigna e la modulazione delle risposte infiammatorie nel corpo. È importante sottolineare che gli Omega-3 non sono una panacea, ma piuttosto un componente essenziale di uno stile di vita sano, che include una dieta equilibrata, l'esercizio fisico regolare e il controllo del peso. Integrare la propria alimentazione con fonti di Omega-3, come il pesce grasso, le noci e l'olio di pesce, può essere un passo significativo verso la promozione della salute del cuore.

3.3.2 OMEGA-6: Quando si affronta il ruolo degli acidi grassi Omega-6 in relazione alle patologie cardiovascolari, è importante considerare l'equilibrio e la proporzione con gli Omega-3. Entrambi questi acidi grassi sono fondamentali e, nonostante i pareri discordanti sull’Omega-6, molti studi hanno dimostrato la sua efficacia. In uno studio osservazionale caso-controllo 58 pazienti, di cui 29 sani e 29 affetti da infarto del miocardio, sono stati sottoposti a dei prelievi ematici, per ciascuno di loro sono stati valutati i fattori di rischio cardiovascolare e misurati i fattori antropometrici. Alla fine dello studio è stato dimostrato che i livelli di acidi grassi polinsaturi sono risultati significativamente ridotti in pazienti con sindrome coronarica acuta rispetto ai soggetti sani, in definitiva questi acidi grassi essenziali potrebbero essere considerati un fattore protettivo nella patogenesi delle sindrome coronariche acute e che la valutazione del profilo degli acidi grassi nel sangue potrebbe essere utile come ulteriore esame per la stratificazione del rischio cardiovascolare globale (Giuseppina Novo, 2012). Il dosaggio degli acidi grassi ematici potrebbe costituire un ulteriore utile elemento per la stratificazione del rischio cardiovascolare globale. Gli Omega-6 sono acidi grassi essenziali che svolgono diverse funzioni nel nostro corpo, inclusa la regolazione delle risposte infiammatorie e la promozione della coagulazione del sangue. Tuttavia, un eccesso di Omega-6 rispetto agli Omega-3 può contribuire a uno stato infiammatorio cronico, aumentando il rischio di malattie cardiovascolari. La moderna alimentazione occidentale spesso presenta uno squilibrio nel rapporto tra Omega-6 e Omega-3, con

un predominio di alimenti ricchi di Omega-6, come gli oli vegetali comuni (ad esempio, olio di mais, olio di soia). Un'eccessiva assunzione di Omega-6 in rapporto agli Omega-3 può favorire l'infiammazione cronica, che è associata a molte malattie croniche, comprese le malattie cardiovascolari. La relazione tra l'apporto dietetico degli acidi grassi Omega-6, e in particolare dell'acido linoleico, e il rischio coronarico, e più in generale cardiovascolare, è stata esaminata in numerosi studi epidemiologici, condotti in varie aree del mondo. L'apporto dietetico di acido linoleico si associa a una progressiva riduzione del rischio di eventi coronarici e cardiovascolari nel tempo. Una recente metanalisi ha dimostrato che l'assunzione di ALA porta ad una riduzione dell'insorgenza di malattie coronariche e dei decessi per malattia coronarica; questi dati sono di supporto alle raccomandazioni per costituire i grassi saturi con quelli insaturi nella prevenzione primaria della malattia coronarica (Farvid MS 2014 Aug 26). *Nutrition Foundation of Italy (NFI)* ha condotto altri studi sulla popolazione italiana, dimostrando che l'assunzione di Omega-3 e Omega-6 possa proteggere dall'infarto. In uno studio ha valutato le concentrazioni ematiche di questi acidi grassi in un gruppo di un centinaio di soggetti colpiti da infarto e in un gruppo di controllo, ne è risultato che i grassi saturi, derivanti da alimenti di origine animale, sono maggiormente rappresentati nel sangue dei soggetti colpiti da infarto, mentre i soggetti sani mostrano concentrazioni elevate di polinsaturi, sia Omega-6 che Omega-3, inoltre i soggetti con i livelli più elevati di Omega-6 e di Omega-3 mostrano una drastica riduzione della probabilità di presentare un infarto (F. Marangoni 2014). La relazione tra acidi grassi nel sangue e riduzione del rischio di infarto al miocardio è stata analizzata nel dettaglio anche nei paesi del Mediterraneo, ed è stata valutata la composizione degli acidi grassi all'interno del sangue, ed è stato dimostrato anche in questo caso che un aumento di acidi grassi poli insaturi diminuisca significativamente il rischio di infarto al miocardio; dunque esiste una correlazione positiva non solo tra gli acidi grassi Omega-3 presenti nel sangue, ma anche tra gli Omega-6 e rischio cardiovascolare (Marangoni F , 2013). Ancora una volta, quindi, viene dimostrato che l'attenzione che mostriamo verso la qualità degli alimenti che assumiamo si riflette direttamente sul benessere del nostro organismo. Sugli effetti benefici dell'Omega-6 sul nostro organismo ci sono ancora molti dubbi, anche a causa del suo principale metabolita: l'acido arachidonico. Per chiarire questi dubbi sulla funzione di questo acido grasso è stato valutato come i livelli di acido linoleico e arachidonico fossero correlati alle malattie cardiovascolari, livelli più elevati di acido linoleico erano significativamente associati a rischi inferiori di malattie cardiovascolari totale, mortalità cardiovascolare e ictus ischemico, mentre i livelli di acido arachidonico non erano associati ad un rischio più elevato di esiti cardiovascolari (Marklund M, 2019). I dubbi sulla sicurezza di questo acido grasso, però, continuano a dilagare e sempre anche a causa di pareri contrastanti, ma all'interno di un interessante studio viene spiegato il perché non è necessario evitare questi grassi,

anzi al contrario è importante assumerli. Gli Omega-6 aiutano ad abbassare il colesterolo LDL dannoso, aiutano a tenere sotto controllo lo zucchero nel sangue ma, come già detto, è la trasformazione nell'acido arachidonico, precursore dell'infiammazione, a preoccupare. Evidenze scientifiche dimostrano, però, che la quota di Omega-6 che viene trasformata in acido arachidonico è minima, anche quando l'acido linoleico è presente in grandi quantità; dunque, integrare questi acidi grassi nella dieta non aumenta l'infiammazione, anzi è stato visto come in alcuni casi vadano anche a ridurre *marker* dell'infiammazione o li lasciano invariati (Harvard Health Publishing, 2019).

3.3.3 OMEGA-9 Tra gli acidi grassi che hanno guadagnato importanza in questo contesto, gli Omega-9 emergono come attori fondamentali nella promozione di una salute cardiovascolare ottimale. L'Omega-9 è una categoria di acidi grassi monoinsaturi, noti anche come acidi oleici. Questi acidi grassi sono classificati come Omega-9 in base alla loro struttura chimica, che include un legame carbonio-carbonio insaturo nella nona posizione dalla fine della catena carboniosa. Gli alimenti ricchi di Omega-9 includono oli vegetali come l'olio d'oliva, l'olio di colza e l'olio di nocciola, nonché alcune noci e semi. Uno degli Omega-9 più comuni è l'acido oleico, che è abbondante nell'olio d'oliva. Sono considerati salutari quando fanno parte di una dieta bilanciata: contribuiscono al mantenimento della salute cardiovascolare, aiutando a ridurre i livelli di colesterolo LDL e a incrementare i livelli di colesterolo HDL (noto anche come "colesterolo buono"), possono anche svolgere un ruolo importante nel supportare la salute delle membrane cellulari. È importante sottolineare che, a differenza degli acidi grassi Omega-3 e Omega-6, l'organismo umano è in grado di sintetizzare gli Omega-9 internamente, riducendo così la dipendenza dalla loro assunzione attraverso la dieta. Tuttavia, l'integrazione di alimenti ricchi di Omega-9 può comunque fornire benefici aggiuntivi per la salute. Gli Omega-9 sono alleati nella prevenzione delle patologie cardiovascolari e dell'obesità, nello specifico sembrano avere effetti antiossidanti, è capace di ridurre la pressione arteriosa, migliora la sensibilità all'insulina. È stata svolta un'interessante revisione di alcuni studi che indaga la funzione di una dieta arricchita di acido oleico e dei benefici che potrebbe portare in pazienti obesi ed è emerso che questo acido grasso monoinsaturo influenza l'equilibrio dei grassi, il peso corporeo ed il dispendio energetico (Tutunchi H, 2020 Jul). La sostituzione dei grassi della dieta con grassi monoinsaturi migliorano l'infiammazione adiposa, mediata dall'IL 1beta, diminuendone la secrezione, migliorando di conseguenza anche la sensibilità all'insulina (Orla M. Finucane, 1° giugno 2015).

CAPITOLO 4 – L'INTEGRATORE ALIMENTARE

4.1 Cos'è e come viene immesso in commercio

L'articolo 1 del D. Lgs. n. 169 del 2004 definisce gli integratori come: "prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate" (Ministero della Salute). Si intendono per predosate le forme di commercializzazione quali capsule, pastiglie, compresse, pillole, gomme da masticare e simili, polveri in bustina, liquidi contenuti in fiale, flaconi a contagocce e altre forme simili di liquidi e di polveri destinati a essere assunti in piccoli quantitativi unitari. L'integratore viene posizionato all'interno della più ampia categoria degli alimenti, che eravamo abituati a percepire solo come sostanze assunte a fini nutrizionali ed eventualmente organolettici, per gusto e piacere. Questo posizionamento è molto significativo, in quanto allo stesso consegue l'assoggettamento degli integratori alla rigorosa e strutturata normativa del diritto alimentare, con conseguenti rilevanti profili di responsabilità per tutti i soggetti che partecipano alla filiera produttiva. Gli integratori alimentari non sono prodotti dietetici in quanto non sono concepiti, a differenza di quest'ultimi, per rispondere a esigenze nutrizionali o condizioni fisiologiche particolari. Non è considerata integratore alimentare la preparazione estemporanea, preparata ad esempio in farmacia o in erboristeria sulla base di una specifica esigenza di un cliente. Il Ministero della Salute ha ribadito tale concetto, ricordando che gli integratori alimentari sono preparazioni industriali che giungono al consumatore in forma preconfezionata, ovvero messi in vendita in una confezione sigillata tale da non poter essere in alcun modo modificata. Gli integratori alimentari hanno lo scopo di correggere le carenze nutrizionali, mantenere un adeguato apporto di alcuni nutrienti o coadiuvare specifiche funzioni fisiologiche, l'uso è consigliato in caso di carenza di alcune sostanze, causata da un'alimentazione non corretta o da particolari situazioni. Esistono in commercio molti tipi di integratori che possono essere ricondotti a cinque principali aree: cardio-metabolica, muscolo-scheletrica, uro-ginecologica, gastrointestinale e del benessere mentale e prevenzione dell'invecchiamento. Tra le principali sostanze, si elencano i fermenti lattici, i sali minerali, le vitamine, gli acidi grassi, le proteine, gli estratti vegetali e le fibre; benché gli integratori alimentari possano contribuire al benessere dell'organismo ottimizzando lo stato nutrizionale con l'apporto di nutrienti e sostanze aventi un'attività fisiologica, non sono medicinali, pertanto, il loro uso non ha lo scopo di trattare le malattie. La commercializzazione di un integratore alimentare può avvenire solo dopo che l'etichetta è stata notificata al Ministero della Salute. Una volta conclusa tale procedura

l'integratore viene inserito in un apposito registro elettronico con uno specifico codice, i cui estremi possono essere riportati sulla stessa etichetta. Sul sito del Ministero è consultabile il registro nazionale degli integratori alimentari per prodotto, accompagnato dal nome della ditta autorizzata alla produzione e dal codice identificativo dell'impresa. Il Ministero della Salute, in questa ottica, non solo ha definito le quantità (apporti) massime di sali minerali e di vitamine, ma anche quali estratti vegetali e quali altre sostanze con effetti nutrizionali e fisiologici (amminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre, fermenti lattici-probiotici, etc.) possono essere utilizzati negli integratori in Italia. Riguardo la produzione e il confezionamento gli integratori alimentari sono soggetti al rispetto di tutte le condizioni e le regole previste per gli alimenti dalla normativa comunitaria in materia di sicurezza alimentare, ovvero dal Regolamento CE 178/2002 e dal cosiddetto «Pacchetto igiene», di cui fanno parte i Regolamenti CE 852 e 853 del 2004 e il Regolamento UE 625/2017. I produttori di integratori alimentari devono quindi applicare le norme HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Points*) e garantire la tracciabilità e rintracciabilità dei loro prodotti al pari di quanto previsto per gli altri alimenti. Tutto ciò permette di avere un quadro completo della cosiddetta "filiera" di origine, produzione, lavorazione, confezionamento, modalità di conservazione e scadenza di un alimento. Nell' eventualità di qualsiasi problema, sarà rapido poter risalire e identificare il prodotto e il suo lotto di lavorazione.

4.2 La progettazione di un integratore

Per la progettazione di un integratore alimentate bisogna seguire alcune fasi fondamentali. (Figura 15)

Figura 15. Punti della progettazione di un integratore.

Durante l'ideazione di un integratore alimentare l'azienda deve analizzare il mercato in cui quest'ultimo andrà ad inserirsi e le tendenze del momento, studiando le innovazioni nelle materie prime attraverso incontri con fornitori o anche studi di ricerche in riviste del settore ; importante è inoltre elaborare un *business model* cioè un piano organizzativo e strategico che aiuta l'azienda ad individuare la fattibilità del prodotto e a realizzare un profitto tenendo conto delle spese che prevede, per poi passare successivamente alla formulazione teorica, stimando il costo di quel prodotto e analizzando tutti i rischi. La verifica regolatoria preliminare è un punto importante durante la fase di ideazione perché comprende la verifica delle normative vigenti, della formulazione dal punto di vista qualitativo e della destinazione d'uso. Lo sviluppo formativo, che segue l'ideazione, prevede: una pre-valutazione della formulazione teorica attraverso dei modelli in vitro, la scelta delle materie prime raccogliendo la documentazione necessaria al fine di ritenere la materia prima utilizzabile, valutando i parametri tecnologici e chimico fisici, acquisendo dei campioni rappresentativi di materia prima e controllandone la qualità; si passa poi alla creazione del prototipo a partire dalla formulazione teorica e successivamente bisogna impostare le analisi sulle materie prime e sul prodotto finito definendo i controlli analitici da effettuare dopo aver messo a punto il metodo analitico da utilizzare; questa fase di sviluppo formulativo si conclude con la definizione del *packaging* primario attraverso validazione e valutazione del packaging anche in funzione della zona in cui si intende commercializzare il prodotto, si eseguono delle prove *mock-up* (realizzazione a scopo illustrativo o meramente espositivo di un oggetto o di un sistema, senza complete funzioni dell'originale) effettuando test per colore, gusto, solubilità, etc. La fase di industrializzazione ha come punto cardine la realizzazione del lotto pilota che simuli il processo industriale e consenta di mettere a punto tutti gli accorgimenti e le procedure produttive, la convalida del processo produttivo avviene attraverso la titolazione dei *marker* in più punti della miscela e della ripartizione, successivamente si passa alla convalida del metodo di analisi e si dovrà poi verificare la stabilità del lotto pilota, confermare materiale di confezionamento, stilare le etichette e procedere con la notifica dell'etichetta al Ministero della Salute. L'ultima fase è quella di produzione industriale e gestione del prodotto finito nella quale andranno eseguite varie analisi di stabilità sul prodotto come analisi microbiologiche, analisi allergeni e contaminanti (la frequenza delle analisi varia in funzione della qualifica del fornitore) per poi rilasciarlo sul mercato.

Oltre a garantire la qualità e la sicurezza di un integratore è auspicabile dimostrarne anche l'efficacia, quindi, sono consigliabili studi di materia per dimostrare gli effetti sul benessere o sulla riduzione di un fattore di rischio di malattia e per confermare la validità dell'indicazione d'uso. Per valutare questi effetti sulla salute si deve far

riferimento al Regolamento (CE) 1924/2006 che prevede la valutazione scientifica ed eventuale approvazione da parte dell'EFSA, senza questa approvazione gli studi di efficacia non possono essere richiamati a supporto della comunicazione commerciale del prodotto finito nè nella comunicazione agli operatori sanitari. È possibile e consigliabile pubblicare i risultati dello studio su una rivista scientifica o presentarli tramite poster a congressi.

La normativa vigente non prevede per gli integratori alimentari l'iter di sviluppo imposto come per i farmaci, che dimostri il meccanismo d'azione con la presentazione di risultati di efficacia e tollerabilità emersi da casistiche controllate. Tuttavia, già nel 2015 il Ministero della Salute ha aggiornato le linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari, secondo tali linee guida, in campo alimentare è possibile effettuare sperimentazioni in vitro, in vivo su modelli animali e sull'uomo, aventi come oggetto alimenti. Tali sperimentazioni devono basarsi su razionale scientifico correttamente formulato che tenga conto della tipologia di alimento/ingrediente/sostanza da testare e devono essere condotte inspirandosi ai principi generali della buona pratica clinica (*Good Clinical Practice*, GCP) e di laboratorio (*Good Laboratory Practice*, GLP).

4.2 Mercato in crescita e proposte innovative

Il mercato degli integratori alimentari ha raggiunto in Italia il valore di circa 4 miliardi di euro per un totale di oltre 280 milioni di confezioni vendute. Il principale canale di vendita si conferma la farmacia con una quota pari a circa l'80%, seguita dalla grande distribuzione, dalla parafarmacia e dall'*e-commerce* che si è rafforzato ulteriormente nell'ultimo anno. Si è assistito a un aumento dell'aspettativa di vita e dell'età media della popolazione che, insieme allo sviluppo delle moderne tecnologie alimentari, hanno portato a una maggior consapevolezza dell'importanza di stili di vita salutari (attenzione all'alimentazione, movimento) per evitare problemi di salute e, in ottica preventiva, per favorire il mantenimento dello stato di salute. Il mercato italiano degli integratori alimentari si è sviluppato seguendo una crescita costante negli ultimi anni, con una variazione media annua nel periodo 2014-2020 dell'8,2% in valore: questo andamento può essere spiegato dal crescente interesse verso questi beni determinato da una maggior attenzione verso i temi della prevenzione e del benessere. 32 milioni di italiani consumano integratori alimentari e circa 19 milioni sono utilizzatori abituali, con un'attenzione particolarmente incentrata su alcune specifiche aree di benessere come, ad esempio, il rafforzamento del sistema immunitario favorito dall'utilizzo di vitamine e minerali. Il mercato mondiale degli integratori alimentari nel 2019 (ultimo dato disponibile) era pari a 45 miliardi di dollari, l'aumento dei volumi nell'ultimo decennio è stato intenso, tanto che, rispetto al 2007, quando il valore totale era pari a 21 miliardi di dollari, il mercato è più che raddoppiato. In particolare, dal 2015 si sta assistendo ad una crescita costante, con un ulteriore aumento del 4,5% nel 2019, ultimo anno per il quale sono disponibili dati per tutti gli sbocchi commerciali. L'Italia è protagonista a livello internazionale nel comparto degli integratori alimentari: si trova attualmente al 14° posto tra gli importatori, ma il ruolo del nostro paese cresce di importanza considerando le esportazioni. Con valori esportati che nel 2019 sono stati pari a 1,25 miliardi di euro e una quota di mercato al 3,1%, ci collochiamo all'8° posto tra i principali esportatori mondiali. Un'analisi di lungo periodo evidenzia come a partire dai primi anni 2000 le esportazioni italiane abbiano superato le importazioni, dando origine a un avanzo commerciale, sempre più ampio a partire dal 2015, fino ad arrivare nel 2019 a 625 milioni di euro (Intesa San Paolo 2021). Nel dettaglio, i prodotti che crescono maggiormente sono quelli per il controllo del colesterolo e quelli correlati alla prevenzione del rischio cardiovascolare (Figura 16). Questo è uno dei pochi segmenti dove esiste una verifica di efficacia a breve termine. Infatti, le analisi ematochimiche e strumentali disponibili comunemente permettono di monitorare con grande agio diversi parametri direttamente correlati al "benessere" cardiovascolare, come ad esempio i livelli di colesterolo. All'interno di un contesto socio economico in cui sono continui i tagli al sistema sanitario nazionale al fine di ridurre costi e spese,

assume un costo crescente quella che è la prevenzione, per esempio, lo studio "Il risparmio sulla spesa sanitaria degli integratori alimentari di Omega-3 nell'Unione Europea" (istituto di ricerca e consulenza Frost & Sullivan, 2016) , evidenzia come un consumo regolare di integratori alimentari di Omega-3 nella popolazione over 55 anni possa ridurre il rischio di sviluppare patologie cardiovascolari, infatti sulla base di pubblicazioni e dati ufficiali, i ricercatori hanno studiato i benefici economici del consumo di integratori alimentari di Omega-3, EPA + DHA, fra gli individui over 55, considerato ad alto rischio di sviluppo di patologie cardiovascolari. Complessivamente, si stima che in Unione Europea, fra il 2016 e il 2020, il 24 per cento della popolazione over 55 è a rischio di eventi cardiovascolari con relativa ospedalizzazione, condizione il cui costo, nei cinque anni considerati, equivale ad un totale di più di 1 miliardo di euro. L'analisi svolta nel 2016, indicava che un consumo giornaliero più diffuso di 1000mg di olio di pesce con Omega-3 EPA+DHA nella fascia di popolazione over 55 si sarebbe tradotta, in un arco di tempo di circa 4 anni, in 1 milione di ricoveri ospedalieri per eventi cardiovascolari in meno.

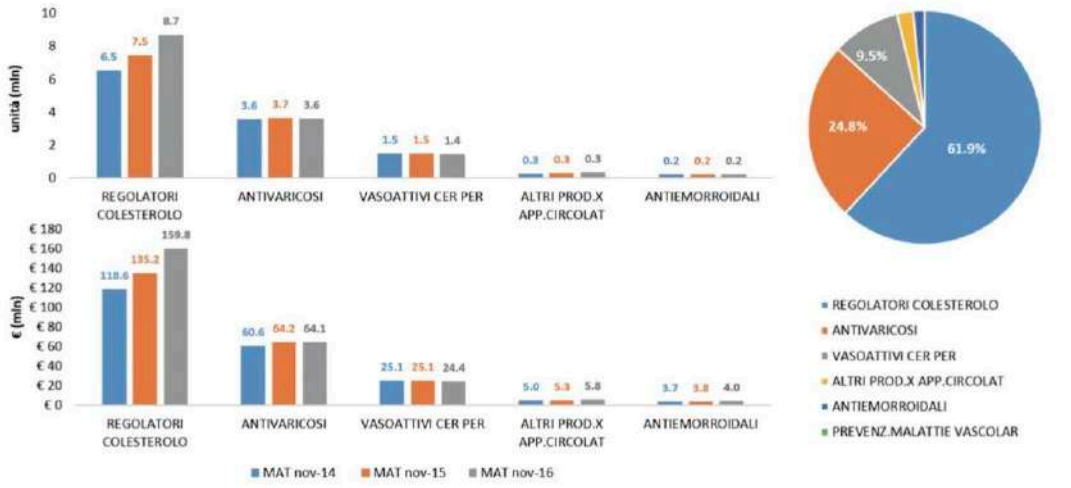

Figura 16. Prodotti maggiormente utilizzati per il sistema circolatorio

Gli integratori alimentari, dunque, oltre ad essere un "valore" per la popolazione, sono un'importante risorsa per i sistemi sanitari nazionali. Come afferma Integratori e salute, l'associazione nazionale rappresentativa del settore degli integratori alimentari, è stata anche la recente pandemia a farci rendere conto e ad avvicinare sempre di più la popolazione all'importanza del mantenimento del benessere e della prevenzione. In un prossimo futuro gli integratori saranno sempre più efficaci, mirati ed innovativi, la ricerca scientifica metterà a disposizione nuovi ritrovati per vivere meglio e in salute. La forma farmaceutica con cui l'integratore viene commercializzato è importante, meglio usare capsule o bustine? Un italiano su due preferirebbe assumerli in capsule,

ma con un elemento di innovazione, un involucro *biotech* da assumere senza acqua, così da render più facile e veloce l'assunzione. Quasi il 40% dei consumatori, invece, li vorrebbe assumere liquidi, in fialette di materiale bio, la percentuale scende per quelli che li preferirebbero in polvere, da spargere sul cibo come una spezia oppure in gocce. L'importanza degli integratori alimentari viene rimarcata dai consumatori per alcune funzioni: molti utilizzano gli integratori come sostegno alle funzioni immunitarie, come aiuto ad ossa e articolazioni, per aiutare la digestione, per aiutare le funzioni metaboliche, migliorare l'insonnia o ancora negli ultimi anni cresce sempre più la richiesta di quelli per migliorare l'aspetto estetico. L'offerta degli integratori è molto ampia ed è importante scegliere bene e soprattutto evitare un'assunzione esagerata che può causare, nei casi peggiori, danni ai reni e al fegato che devono processarli. Vanno quindi assunti in presenza di una reale necessità e possibilmente sentendo il parere del medico o del farmacista. L'azienda Antur oltre al precedentemente analizzato integratore Antur-Omega ricco di Omega-3, Omega-6 e Omega-9 i quali hanno funzioni fondamentali per il nostro organismo, ha introdotto sul mercato altri integratori come ad esempio Antur-Fast il quale si presenta come un acceleratore metabolico, ma contiene ingredienti che gli permettono di contribuire al mantenimento della salute dell'organismo : partendo dalla salute cardiovascolare, della quale è stata già affrontata l'importanza, aiuta il mantenimento di quest'ultima grazie al Coleus forskholii, che non solo contribuisce alla funzionalità cardiovascolare, ma supporta anche la regolarità del battito cardiaco, contribuendo a un sistema circolatorio robusto; Antur- fast accelera il metabolismo, grazie al guaranà, favorendo una maggiore efficienza nella conversione dei grassi in energia e aiuta a combattere la stanchezza fisica e mentale; aiuta a mantenere sotto controllo il peso grazie agli estratti di garcinia Cambogia che non solo contribuiscono a mantenere un peso corporeo equilibrato, ma supportano anche la gestione degli zuccheri nel sangue, fornendo una duplice azione per un controllo del peso più efficace. Infine, il Coleus forskholii ha inoltre un'influenza positiva sulle prime vie respiratorie, si rivela prezioso anche per chi cerca un sollievo naturale per la respirazione., contribuisce inoltre a un sistema digestivo sano, facilitando la regolare funzione digestiva. Antur si prepone di progettare integratori alimentari innovativi, mirati a migliorare vari aspetti della nostra salute, i quali associati ad una corretta alimentazione e attività fisica possono portare il nostro fisico al massimo delle sue energie e prestazioni.

CAPITOLO 5-CONCLUSIONI

In conclusione, nell'ambito dell'integrazione alimentare accostata alla salute cardiovascolare è stato cruciale l'approccio all'analisi completa di un integratore alimentare. Partendo dall'analisi dei componenti dell'integratore Antur-Omega e studiando poi il modo in cui questi agissero sulla salute, in particolare quella cardiovascolare, è stata sviluppata una dettagliata analisi bibliografica volta a dimostrare l'aiuto che integratori a base di Omega, come quello preso in esame, possono dare in particolari situazioni di scompenso cardiovascolare. È evidente che gli Omega giochino un ruolo fondamentale nella nostra vita, come abbiamo già visto, i benefici nella salute fisica e mentale sono innumerevoli e vanno dallo sviluppo celebrale e del sistema nervoso alla riduzione del rischio cardiovascolare; infatti, le evidenze scientifiche dimostrano che una dieta ricca di questi acidi grassi può ridurre il rischio di sviluppare patologie come aterosclerosi, ipertensione e infarto del miocardio. È fondamentale sottolineare che l'integrazione di Omega-3 nella dieta non deve sostituire la terapia farmacologica prescritta dal medico, ma può essere una strategia complementare. La maggior parte della popolazione non assume quantità adeguate di Omega attraverso la dieta, in questo contesto è fondamentale educare ed informare le persone sull'importanza di una corretta alimentazione, una dieta equilibrata infatti dovrebbe prevedere un adeguato apporto di Omega-3 e Omega-6 e nel momento in cui una persona non riesce ad assumere la quantità adeguata di nutrienti entra in gioco l'integratore. Le carenze dei nutrienti possono verificarsi per vari motivi: una dieta squilibrata, problemi di assorbimento, malattie o condizioni che richiedono un maggior fabbisogno di nutrienti, gli integratori però possono fornire un aiuto temporaneo per colmare queste carenze, ma non sostituiscono una dieta equilibrata e uno stile di vita sano ed inoltre è necessario consultare un medico o un nutrizionista prima di iniziare qualsiasi supplementazione, questi professionisti possono valutare le esigenze individuali e consigliare gli integratori più adatti, dosaggi appropriati e possibili interazioni con i farmaci o condizioni mediche. Gli Omega-3 sono degli acidi grassi essenziali per la salute del cuore, bisogna quindi cercare di assumerne le quantità adeguate tenendo conto del rapporto con gli Omega-6 e prendendo in considerazione anche gli Omega-9 che, anche se sulla base di minori evidenze scientifiche, rappresentano molecole importanti per il benessere cardiaco. In conclusione Antur-Omega è un integratore alimentare che con i suoi ingredienti riesce a sostenere la salute del cuore, aiuta la regolazione dei livelli di colesterolo e svolge azioni volte al mantenimento della salute cardiovascolare, le ricerche su questi acidi grassi, componenti fondamentali di Antur-Omega, sono tutt'oggi in corso. Dopo l'analisi dei componenti dell'integratore di Antur, è stata presa in considerazione anche l'analisi del mercato degli integratori, passaggio fondamentale per comprendere i bisogni e le

necessità dei consumatori e per avere una visione più precisa di come soddisfare questi ultimi, quest'analisi aiuta ad avere un quadro completo dei competitor così che l'azienda possa esplorare altri potenziali meccanismi d'azione sfruttando anche combinazioni nuove con altri nutrienti per promuovere la salute a lungo termine e possa poi introdurre sul mercato un prodotto innovativo e funzionale.

BIBLIOGRAFIA

Caramia G. Gli acidi grassi essenziali omega-3 ed omega-6: dalla loro scoperta alle prospettive terapeutiche [The essential fatty acids omega-6 and omega-3: from their discovery to their use in therapy]. Minerva Pediatr. 2008 Apr;60(2):219-33. Italian. PMID: 18449139.

Farvid MS, Ding M, Pan A, Sun Q, Chiuve SE, Steffen LM, Willett WC, Hu FB. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Circulation. 2014 Oct 28;130(18):1568-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010236. Epub 2014 Aug 26. PMID: 25161045; PMCID: PMC4334131.

Frost & Sullivan istituto di ricerca "Il risparmio sulla spesa sanitaria degli integratori alimentari di Omega 3 nell'Unione Europea" commissionato da Food Supplements Europe, 2016

Giampaoli S, Krogh V, Grioni S, Palmieri L, Gulizia MM, Stamler J, Vanuzzo D, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey Research Group. Epidemiol Prev 2015;39(5-6):373-9

Gao Z, Zhang D, Yan X, Shi H, Xian X. Effects of ω-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Coronary Atherosclerosis and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med. 2022 Jun 20;9:904250. doi: 10.3389/fcvm.2022.904250. PMID: 35795375; PMCID: PMC9251200.

Harris et al, Clin Lipidol. 2018 ;12(3): 718–727

Harper CR, Jacobson TA. I grassi della vita. Il ruolo degli acidi grassi omega-3 nella prevenzione della malattia coronarica. *Tirocinante dell'Arco Med.* 8 ottobre 2001;161:2185-92.

Harvard health publishing Non è necessario evitare i grassi sani omega-6 20 agosto 2019

Intesa San Paolo "il settore degli integratori alimentari"

Jennifer A. Ritonja, Na Zhou, Bingshu E. Chen and Xinzhi Li Journal of the American Heart Association. 2022;11:e025071 Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Intake and Blood Pressure: A Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Xin Zhang

Lázaro I, Rueda F, Cediel G, Ortega E, García-García C, Sala-Vila A, Bayés-Genís A. Circulating Omega-3 Fatty Acids and Incident Adverse Events in Patients With Acute

Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2020 Nov 3;76(18):2089-2097. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.073. PMID: 33121716.

Lehninger, 2005 fondamenti di biochimica

Marangoni F., G. Novo, G. Perna, P. Perrone Filardi, S. Pirelli, M. Ceroti, A. Querci, A. Poli. Omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acid levels are reduced in whole blood of Italian patients with a recent myocardial infarction: the AGE-IM study. Atherosclerosis 232: 334-338; 2014

Marangoni F, Novo G, Perna G, Perrone Filardi P, Pirelli S, Ceroti M, Querci A, Poli A. Omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acid levels are reduced in whole blood of Italian patients with a recent myocardial infarction: the AGE-IM study. Atherosclerosis. 2014 Feb;232(2):334-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.048. Epub 2013 Dec 3. PMID: 24468146.

Marklund M, Wu JHY, Imamura F, Del Gobbo LC, Fretts A, de Goede J, Shi P, Tintle N, Wennberg M, Aslibekyan S, Chen TA, de Oliveira Otto MC, Hirakawa Y, Eriksen HH, Kröger J, Laguzzi F, Lankinen M, Murphy RA, Prem K, Samieri C, Virtanen J, Wood AC, Wong K, Yang WS, Zhou X, Baylin A, Boer JMA, Brouwer IA, Campos H, Chaves PHM, Chien KL, de Faire U, Djoussé L, Eiriksdottir G, El-Abbadi N, Forouhi NG, Michael Gaziano J, Geleijnse JM, Gigante B, Giles G, Guallar E, Gudnason V, Harris T, Harris WS, Helmer C, Hellenius ML, Hodge A, Hu FB, Jacques PF, Jansson JH, Kalsbeek A, Khaw KT, Koh WP, Laakso M, Leander K, Lin HJ, Lind L, Luben R, Luo J, McKnight B, Mursu J, Ninomiya T, Overvad K, Psaty BM, Rimm E, Schulze MB, Siscovick D, Skjelbo Nielsen M, Smith AV, Steffen BT, Steffen L, Sun Q, Sundström J, Tsai MY, Tunstall-Pedoe H, Uusitupa MIJ, van Dam RM, Veenstra J, Monique Verschuren WM, Wareham N, Willett W, Woodward M, Yuan JM, Micha R, Lemaitre RN, Mozaffarian D, Risérus U; Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE). Biomarkers of Dietary Omega-6 Fatty Acids and Incident Cardiovascular Disease and Mortality. Circulation. 2019 May 21;139(21):2422-2436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038908. PMID: 30971107; PMCID: PMC6582360.

Ministero della Salute, prevenzione delle malattie cardiovascolari lungo la vita.

Ministero della Salute, Linee guida per una sana alimentazione italiana

Orla M. Finucane , Claire L. Lyons , Aoife M. Murphy , Clare M. Reynolds , Rut Klinger , Niamh P. Healy , Aoife A. Cooke , Rebecca C. Coll , Liam McAllan , Kanishka N. Nilaweera , Marcella E. O 'Reilly , Audrey C. Tierney , Melissa J. Morine , Juan F. Alcala-Diaz , Jose Lopez-Miranda , Darran P. O'Connor , Luke A. O'Neill , Fiona C. McGillicuddy , Helen M. Roche; Le diete ad alto contenuto di grassi arricchite con acidi grassi monoinsaturi impediscono la secrezione di IL-1β mediata

dall'inflammasoma adiposo NLRP3 e la resistenza all'insulina nonostante l'obesità. *Diabete* 1 giugno 2015; 64 (6): 2116–2128

Passi issi.it rischio cardiovascolare sorveglianza dati

Ramón Estruch, MD, Ph.D., Emilio Ros, MD, Ph.D., Jordi Salas-Salvadó, MD, Ph.D., Maria-Isabel Covas, D.Pharm., Ph.D., Dolores Corella, D.Pharm., Ph.D., Fernando Arós, MD, Ph.D., Enrique Gómez-Gracia, MD, Ph.D., Valentina Ruiz-Gutiérrez, Ph.D., Miquel Fiol, MD, Ph.D., José Lapetra, MD, Ph.D., Rosa Maria Lamuela-Raventos, D.Pharm., Ph.D., Lluís Serra-Majem, MD, Ph.D Prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari con la dieta mediterranea

Tutunchi H, Ostadrahimi A, Saghafi-Asl M. The Effects of Diets Enriched in Monounsaturated Oleic Acid on the Management and Prevention of Obesity: a Systematic Review of Human Intervention Studies. Adv Nutr. 2020 Jul 1;11(4):864-877. doi: 10.1093/advances/nmaa013. PMID: 32135008; PMCID: PMC7360458.

Weinberg RL, Brook RD, Rubenfire M, Eagle KA. Cardiovascular Impact of Nutritional Supplementation With Omega-3 Fatty Acids: JACC Focus Seminar. J Am Coll Cardiol. 2021 Feb 9;77(5):593-608. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.060. PMID: 33538258.

Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet. 2007 Mar 31;369(9567):1090-8. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3. Erratum in: Lancet. 2007 Jul 21;370(9583):220. PMID: 17398308