

CONTROLLO DELLA COLESTEROLEMIA: I PRESUPPOSTI ED IL RUOLO DELL'INTERVENTO DI CORREZIONE DIETETICA

ANDREA POLI, DANIELA MARTINI, FRANCA MARANGONI

Nutrition Foundation of Italy, Milano

SOMMARIO

Una scelta oculata dei grassi alimentari, che privilegi l'uso dei grassi insaturi (e specialmente dei polinsaturi della serie omega-6, tipici degli oli vegetali), e che riduca il consumo di grassi saturi (di origine animale o tropicale) e soprattutto degli acidi grassi insaturi a conformazione trans, è in genere in grado di ridurre, in modo più o meno marcato, la colesterolemia totale ed LDL. Di minore importanza, secondo i dati più recenti, sarebbe la restrizione del colesterolo preformato, presente in molti cibi di origine animale, la cui azione ipercolesterolemizzante è minore, e variabile da persona a persona. La scelta di preferire carboidrati a basso indice glicemico (come la pasta, possibilmente integrale) può contribuire ulteriormente alla riduzione della colesterolemia LDL, e all'aumento della frazione antiaterogena HDL. Utili, per amplificare l'azione di controllo della colesterolemia LDL, sono anche l'integrazione con fibra alimentare (specie con la fibra solubile, come il beta-glucano), con proteine vegetali (specie di soia e lupino), con steroli o stanoli vegetali. Un tentativo di riduzione della colesterolemia mediante la combinazione di questi interventi di natura dietetica (che complessivamente possono ridurre la colesterolemia LDL fino al 20% circa) deve in genere precedere qualunque intervento farmacologico su questo cruciale parametro di rischio cardiovascolare.

Parole chiave: colesterolemia; HDL-c; LDL-c; lipidi; dieta

È ormai dato per acquisito, dalla comunità scientifica internazionale, che livelli elevati della colesterolemia totale ed LDL si associano ad un aumento del rischio di sviluppare, nel tempo, eventi cardiovascolari, ed in particolare coronarici; la riduzione dei livelli plasmatici del colesterolo legato alle LDL, ottenuta mediante interventi di varia natura (ed in particolare sia dietetici

che farmacologici), per converso, è in grado di ridurre l'incidenza degli stessi eventi, secondo una semplice legge aritmetica (1%:1%). Molti riscontri epidemiologici e sperimentali, confortati dall'esperienza clinica quotidiana, dimostrano d'altra parte che il profilo lipidico, ed in particolare la colesterolemia LDL, possono essere influenzati (sia positivamente che negativamente) dalle abitudini alimentari e dai macro- e micro-nutrienti assunti con la dieta.

Obiettivo di questa rassegna è una sintetica valutazione della relazione tra vari aspetti della dieta ed il profilo lipidico,

Indirizzo per la corrispondenza

Andrea Poli

Nutrition Foundation of Italy

viale Tunisia, 38 - 20124 Milano

Mail: poli@nutrition-foundation.it

con l'obiettivo di identificare gli interventi più appropriati nel controllare la colesterolemia LDL in soggetti con vari livelli di rischio cardiovascolare. Verranno considerati soprattutto gli effetti dei grassi alimentari (incluso il colesterolo dietetico), e degli interventi di "potenziamento" dell'effetto ipocolesterolemizzante della dieta (fitosteroli e proteine della soia).

Grassi alimentari

Alle prime osservazioni sulla correlazione tra la quantità dei grassi assunti con gli alimenti ed i valori della colesterolemia totale (datanti fin dagli anni '50), ha fatto seguito, nei decenni successivi, una serie di ricerche che ha valutato specificamente gli effetti dei diversi grassi dietetici sul metabolismo lipoproteico e sui livelli plasmatici del colesterolo legato alle differenti frazioni lipoproteiche.

Complessivamente, i dati disponibili in letteratura indicano che la sostituzione isocalorica di componenti della dieta privi di effetto rilevante sulla colesterolemia, come i carboidrati complessi, con grassi saturi e con insaturi della serie *trans*, comporta un aumento della colesterolemia totale ed LDL; un effetto opposto si osserva invece se la sostituzione dei carboidrati viene effettuata impiegando grassi polinsaturi a conformazione *cis*.

I livelli plasmatici delle lipoproteine HDL (caratterizzati come è noto da una ben riconosciuta azione antiaterogena) sono influenzati in modo completamente differente dai lipidi alimentari; essi aumentano infatti soprattutto in presenza di alti livelli di consumo di grassi saturi, ed in misura proporzionalmente minore per elevati consumi di monoinsaturi e di polinsaturi a conformazione *cis*; una riduzione della colesterolemia HDL si osserva invece in associazione al consumo di quantità

significative di polinsaturi a conformazione *trans*. Non è tuttavia certo che le HDL associate al consumo di acidi grassi saturi siano funzionalmente protettive quanto quelle "naturali" (1).

Grassi saturi

Il consumo alimentare di acidi grassi saturi (contenuti soprattutto nelle carni dei ruminanti, nei latticini come formaggi e burro e negli oli tropicali), si associa ad un aumento della colesterolemia totale ed LDL e, seppure in misura minore, della colesterolemia HDL.

L'effetto ipercolesterolemizzante degli acidi grassi saturi sembra correlato alla lunghezza della catena carboniosa, ed è massimo per i composti a 12-16 atomi di carbonio (laurico, miristico e palmitico). L'acido stearico, a 18 atomi di carbonio, presente per esempio nello strutto, non modifica invece apprezzabilmente i livelli del colesterolo LDL, forse a causa di una sua efficiente conversione endogena in acido oleico, ad effetto neutro sulla colesterolemia (2).

Le linee guida internazionali suggeriscono di contenere l'apporto di saturi con la dieta; in genere il valore limite fornito è costituito dal 10% delle calorie totali; ciò significa, per una persona che consumi tra le 2.000 e le 2.500 Kcal/die, un apporto di saturi non eccedente i 22-27 g/die (considerando sia i grassi aggiunti alla dieta, per esempio come condimenti, sia quelli contenuti negli alimenti). Tra i soggetti con franca ipercolesterolemia, tuttavia, il consumo di saturi non dovrebbe eccedere il 7% delle calorie totali (equivalenti, sempre per un consumo di 2.000-2.500 Kcal/die, a 15-19 g/die).

Recentemente, un'ampia metanalisi (3) ha tuttavia un poco ridimensionato il ruolo dei grassi saturi nello sviluppo degli eventi cardiovascolari. Valutando la correlazione

tra il consumo di saturi e l'incidenza di eventi coronarici e/o cerebrovascolari (e "by-passando" quindi l'effetto di questi acidi grassi sul profilo lipidico, a favore degli effetti diretti su end-point clinici) gli autori concludono infatti che al crescere del consumo di grassi saturi si associa in realtà una lieve riduzione del rischio di eventi cerebrovascolari, e ad un lieve aumento del rischio coronarico. Nessuna di queste variazioni, nonostante il numero dei trials e degli anni-uomo considerati fosse molto elevato, raggiungeva la significatività statistica; come è facile intuire, di conseguenza, l'effetto globale sulla morbilità e mortalità cardiovascolare complessiva (CHD+CVD) era esattamente nullo (Odds Ratio: 1,00).

I risultati di questa metanalisi sono in sostanziale accordo con quelli di alcuni ampi studi osservazionali (ad esempio lo studio delle Nurses'), nei quali un consumo crescente di grassi saturi non si associava ad un rilevante aumento del rischio coronarico (4); la metanalisi è stata tuttavia criticata, sul piano metodologico (5) per avere effettuato, nell'analisi, un aggiustamento statistico per la colesterolemia: sterilizzando così un possibile (e plausibile) effetto dei saturi sugli eventi coronarici mediato da un'azione sulla colesterolemia stessa.

Un'altra e recentissima metanalisi sulla relazione tra consumo di latte e latticini, mortalità totale e rischio coronarico conferma peraltro i risultati del citato lavoro della Siri Tarino (l'associazione tra il consumo di latte e la mortalità per tutte le cause risulta essere nulla, mentre quella con gli eventi cardiovascolari è lievemente negativa, e quindi protettiva) (6): permettendo di concludere che i saturi di origine lattiero casearia, almeno nell'ambito di un consumo non eccessivo, non si associano ad un aumento del rischio cardiova-

scolare. In un simile scenario, il consumo di grassi saturi va probabilmente valutato più permissivamente di quanto non si facesse fino a qualche anno addietro (anche perché le più tipiche fonti di grassi saturi dietetici, i prodotti di origine lattiero casearia, affiancano al loro contenuto in saturi un elevato apporto di calcio biodisponibile, importante nella prevenzione della malattia osteoporotica senile): ma senza abbandonare completamente l'attenzione nei loro confronti, specie in presenza di alterazioni rilevanti della colesterolemia di base.

Grassi monoinsaturi

Gli acidi grassi polinsaturi della serie n-3 (o omega 3) sono reperibili soprattutto in alcuni vegetali (noci, verdure in foglia), in alcuni oli (soia, canola) e negli alimenti di origine marina (pesce grasso) e influenzano in modo marcato il profilo lipidico: contrariamente a quanto spesso si ritiene, infatti, essi non riducono la colesterolemia LDL in modo significativo (tranne che in caso di impiego in sostituzione di componenti, come i grassi saturi, dotati di uno specifico effetto ipercolesterolemizzante); il loro consumo aumenta invece moderatamente la colesterolemia HDL; il rapporto HDL/LDL, direttamente correlato al rischio cardiovascolare, tende quindi a migliorare.

La conoscenza degli effetti dei monoinsaturi sul profilo lipidico è di particolare rilevanza, nel nostro Paese: l'olio di oliva, che rappresenta come è noto il principale grasso alimentare della dieta mediterranea, è infatti particolarmente ricco di acido oleico (oltre il 70% del totale), ed il suo contenuto totale in acidi grassi monoinsaturi sfiora il 75%. È opportuno quindi sottolineare che l'Olio di Oliva stesso non si caratterizza per un marcato effetto di controllo della colesterolemia LDL; sul piano

della prevenzione cardiovascolare la sua principale caratteristica favorevole è probabilmente rappresentata dall'elevato tenore di polifenoli (tipico soprattutto degli extra-vergine di gusto più marcato), che possono contribuire a controllare lo stress ossidativo causalmente coinvolto nei processi dell'aterogenesi.

Grassi polinsaturi della serie n-6

I polinsaturi (o PUFA) della serie n-6 (detti anche "omega 6"), come l'acido linoleico, presenti soprattutto negli oli di semi come il mais, il girasole, il vinacciolo, sono gli acidi grassi alimentari dotati del più marcato effetto favorevole sulla colesterolemia totale ed LDL. Questo dato, noto fin dai lavori di Hegsted (7), e riconfermato da un recente studio controllato (8), è indirettamente supportato anche dagli studi epidemiologici e di intervento che hanno rilevato una riduzione del rischio cardiovascolare direttamente proporzionale al consumo alimentare di n-6.

Una recente metanalisi degli studi di coorte disponibili ha per esempio evidenziato come l'aumento del 5% dei livelli di assunzione di PUFA n-6, passando da un apporto modesto (3-4%) ad uno relativamente elevato (6-10%), si associ ad una netta riduzione (-16%) del rischio di eventi coronarici (9). In un ampio studio statunitense caso-controllo di Block (10), la concentrazione ematica dell'acido linoleico tra i soggetti con pregresso infarto si è rivelata significativamente inferiore rispetto a quella del gruppo di controllo, suggerendo un effetto protettivo del linoleico stesso sul rischio coronarico.

Sulla base del complesso di queste evidenze, alcuni recenti documenti internazionali (tra cui un autorevole position paper dell'American Heart Association) (11) hanno fissato tra il 5 ed il 10% delle calorie totali l'apporto dietetico di PUFA in grado

di ridurre il colesterolo, e produrre quindi effetti protettivi a livello cardiovascolare. Nella stessa direzione vanno anche le nuove linee guida dietetiche per la popolazione americana (12), che raccomandano un apporto di PUFA n-6 con la dieta compreso tra il 5 e il 10% delle calorie totali per il controllo del profilo lipidico e la riduzione del rischio cardiovascolare, soprattutto quando i PUFA sostituiscono i grassi saturi o gli insaturi a conformazione *trans*.

Il limite superiore di assunzione suggerito in questi documenti (il 10% delle calorie totali, pari a 22-28 g/die, rispettivamente, per un apporto giornaliero di 2.000-2.500 Kcal) deriva dall'esame di alcuni studi sperimentali che hanno valutato la stabilità degli acidi grassi con due o più insaturazioni: un apporto di PUFA totali (n-6 + n-3) inferiore all'11% delle calorie complessive permette infatti di evitare i processi di perossidazione lipidica anche in presenza di una dieta caratterizzata da bassi livelli di assunzione di antiossidanti come il tocoferolo.

Grassi polinsaturi della serie n-3

Gli acidi grassi polinsaturi della serie n-3 (o omega 3) influenzano soprattutto il metabolismo delle lipoproteine a bassissima densità, o VLDL, riducendo, a dosi elevate (oltre i 2-3 g/die, difficilmente raggiungibili con apporti di tipo alimentare), i livelli dei trigliceridi plasmatici (13).

L'effetto è dovuto essenzialmente alla stimolazione della β -ossidazione degli acidi grassi dei trigliceridi. Gli omega 3 non modificano invece significativamente i livelli della colesterolemia LDL o HDL; la colesterolemia LDL può talvolta aumentare nei soggetti con ipertrigliceridemia trattati con dosi elevate di omega 3 (perché il catabolismo, mediato dalla Lipoprotein Lipasi, delle VLDL, produce lipoproteine a maggiore densità, della classe delle LDL);

si tratta tuttavia di LDL di dimensioni e densità relativamente elevate (“grandi e leggere”) classicamente considerate meno aterogene delle LDL più piccole e più dense. Va pertanto chiaramente sottolineato che le indicazioni ad aumentare i livelli di assunzione di grassi polinsaturi della serie n-3 non sono dovute ad un effetto (di fatto inesistente) di questi acidi grassi sulla colesterolemia, ma agli altri effetti di questi polinsaturi sulla fisiopatologia delle malattie cardiovascolari, e specificamente della morte improvvisa.

Il loro apporto alimentare, unito a quello degli n-6, secondo le indicazioni delle linee guida statunitensi (ATP III) dovrebbe rappresentare fino al 10-11% dell’apporto calorico complessivo (14).

Grassi insaturi a conformazione trans

Gli acidi grassi insaturi della serie *trans* di origine industriale (così denominati per la conformazione sterica del doppio legame che li caratterizza) aumentano la colesterolemia totale ed LDL, e riducono contestualmente (come si ricordava) i livelli plasmatici del colesterolo HDL, peggiorando quindi il rapporto tra queste due frazioni lipoproteiche. Vi sono quindi precise indicazioni a ridurre (almeno entro l’1% delle calorie totali) il consumo di questi acidi grassi, contenuti in quantità limitate (inferiori al 5% dei grassi totali) nel latte e nei derivati e nelle carni dei ruminanti, e presenti invece in concentrazioni elevate nei cosiddetti “grassi vegetali parzialmente idrogenati” di origine industriale.

Gli effetti di questi acidi grassi sul profilo lipidico sembrano dipendere da un’azione inibitoria di questi acidi grassi nei riguardi dei recettori nucleari PPAR-alfa, che controllano la trascrizione dei geni codificanti per una serie di apolipoproteine ed attività enzimatiche (come le lipasi) importanti nel metabolismo lipidico (15). Gli effetti

sul profilo lipidico dei *trans* prodotti dai ruminanti (e presenti nei prodotti lattiero caseari) sono meno chiari, ma il consumo di questi acidi grassi non sembrerebbe associarsi ad un aumento del rischio coronarico secondo un ampio studio danese (16).

Le evidenze degli studi prospettici indicano invece con chiarezza che un aumento del consumo di *trans* di origine industriale si associa ad un aumento del rischio cardiovascolare, al quale contribuirebbe anche un loro effetto proinfiammatorio. L’aumento del rischio di eventi fatali o non fatali in relazione al consumo di *trans* è stato osservato anche nel Nurses’ Health Study, nel quale le donne nel quintile a maggiore consumo di tali acidi grassi erano esposte ad un aumento del rischio del 50% nel primo follow-up e del 33% nel follow-up successivo (17).

Una tipica fonte di acidi grassi a conformazione *trans* sono le vecchie margarine “dure” in panetto, tipicamente commercializzate nel nostro Paese negli anni ’50-70. Va tuttavia ricordato che la maggior parte delle margarine moderne (facilmente riconoscibili perché soffici e spalmabili) è a basso o bassissimo tenore di *trans*; la solidificazione dei grassi vegetali di origine, in queste margarine, è ottenuta mediante tecniche di interesterificazione o di frazionamento selettivo, e non mediante la parziale saturazione, indotta da catalizzatori inorganici, che porta alla formazione dei *trans*.

Grassi di uso commerciale ricchi di *trans* trovano tuttavia ancora impiego in molte preparazioni dolciarie e in prodotti da forno, a causa della loro stabilità, delle caratteristiche tecnologiche e, non da ultimo, del loro costo, ormai molto contenuto. L’American Heart Association raccomanda che l’apporto totale di *trans* non ecceda l’1% dell’apporto calorico totale, pari ad un consumo di circa 2-2,5 g al giorno. Alcu-

ne città (prima tra tutte New York) hanno bandito il consumo di alimenti preparati utilizzando ingredienti contenenti *trans* di origine industriale dai ristoranti cittadini (18).

Colesterolo alimentare

Il dibattito scientifico sugli effetti del colesterolo di origine alimentare, prevalentemente apportato dai cibi di origine animale, sui livelli della colesterolemia totale ed LDL, è tuttora aperto. Infatti, se da una parte si può affermare con certezza che il colesterolo assunto con la dieta aumenta le concentrazioni plasmatiche delle LDL, va anche ricordato che tale aumento è di ampiezza nettamente più contenuta rispetto a quello attribuibile a consumi elevati di acidi grassi saturi o insaturi a conformazione *trans*.

La difficoltà nel determinare la rilevanza dell'impatto che il colesterolo della dieta esercita su quello plasmatico è attribuibile innanzitutto alla grande variabilità inter-individuale del metabolismo di questa molecola, condizionata sia da situazioni patologiche che da fattori genetici.

La risposta lipidica all'apporto di colesterolo alimentare è infatti ridotta tra i soggetti con insulino-resistenza, specie se obesi (19) e tra i cosiddetti "sintetizzatori": le persone, in altre parole, nelle quali il determinante principale della produzione di VLDL da parte del fegato è la sintesi epatica di colesterolo, piuttosto che l'assorbimento del colesterolo stesso a livello intestinale.

Nonostante sia teoricamente possibile, determinando i livelli plasmatici di alcuni steroli vegetali come il sitosterolo, o alcuni intermedi della sintesi del colesterolo come il latosterolo, classificare i singoli soggetti come "assorbitori" o "sintetizzatori" (20), questa procedura non è applicabi-

le nella pratica clinica, anche per problemi di natura metodologica; test empirici di risposta all'inibizione dell'assorbimento intestinale (utilizzando per esempio prodotti arricchiti in fitosteroli) possono orientare il clinico, ma la risposta a test di questa natura non è ancora ben codificata ed accettata dalla comunità scientifica.

In ogni caso, le Linee Guida continuano a prescrivere che i pazienti ipercolesterolemici, diabetici o cardiopatici non assumano più di 200 mg di colesterolo al giorno con gli alimenti, mentre per gli individui sani si raccomanda di non superare i 300 mg/die (14).

Un certo consumo alimentare di uova (fino a 4-5 la settimana), alla luce dei dati più recenti, può tuttavia entrare più liberamente anche nella dieta dei soggetti con moderata ipercolesterolemia.

Componenti non lipidici della dieta

La sostituzione isocalorica di grassi saturi e *trans* con carboidrati ha un effetto ipolipidemizzante, sia sul colesterolo totale che LDL.

Tuttavia l'incremento dei livelli di assunzione di carboidrati, anche in sostituzione dei saturi, provoca un aumento dei trigliceridi plasmatici (e conseguentemente delle LDL piccole e dense, più aterogene) nonché la riduzione dei livelli delle HDL (21). In particolare gli zuccheri semplici, come il glucosio e il fruttosio, sarebbero responsabili dell'effetto ipertrigliceridemizzante, mentre il saccarosio provocherebbe anche la riduzione della colesterolemia HDL.

La suddivisione più moderna dei carboidrati è tuttavia basata sul loro indice glicemico, e cioè sulla capacità dei singoli carboidrati di influenzare più o meno ampiamente la glicemia e l'insulinemia postprandiali; in generale i carboidrati a basso indice glicemico non hanno alcun effetto

sfavorevole sui trigliceridi o sul colesterolo HDL (che anzi migliorerebbero secondo alcuni studi).

Anche la fibra assunta con gli alimenti svolge un ruolo nella modulazione del profilo lipidico: in particolare 5-10 g al giorno di fibre solubili, come le pectine, i beta-glucani e l'emicellulosa, riducono anche del 5% i livelli di colesterolo LDL (22); in particolare, secondo una recente metanalisi, ogni grammo di fibra abbassa di circa 2 mg/dL il colesterolo totale e di 2,5 mg/dL il colesterolo LDL, senza alcun effetto sul colesterolo HDL. Il beta-glucano, alla dose di 3 grammi/die, è stato recentemente riconosciuto come ipocolesterolemizzante dall'EFSA. Tale claim è confortato da studi molto recenti (23). L'FDA ha invece concesso al betaglucano stesso un claim di "riduzione del rischio coronarico" (correlato alla capacità dei prodotti che ne forniscono una quantità adeguata di ridurre la colesterolemia totale ed LDL).

Altri nutrienti in grado di modulare il metabolismo o la composizione lipoproteica sono l'etanolo e le proteine di origine vegetale. Il primo, a dosi moderate, equivalenti a 1-3 drink al giorno nell'uomo ($\leq 30-40$ g/die) e a 1-2 drink nella donna ($\leq 15-25$ g/die) induce un aumento della colesterolemia HDL, dovuto sostanzialmente alla promozione della sintesi di Apo A-I da parte dell'etanolo stesso (24).

L'effetto dell'etanolo sulle HDL è ritenuto in buona parte responsabile della riduzione del rischio coronarico e cardiovascolare associato al consumo moderato di alcol, confermato da una ricca quantità di studi epidemiologici.

Le proteine vegetali svolgono una modesta azione ipocolesterolemizzante ed ipotrigliceridemizzante, soprattutto se sostituite ad una quantità isocalorica di carboidrati (25). Un effetto specifico, sulla colesterolemia LDL, sembrano invece

possedere le proteine della soia, cui è dedicato uno specifico paragrafo in questa rassegna.

La restrizione calorica, ed il calo ponderale che ne deriva, comportano in generale un miglioramento del quadro lipidico, e in particolare una riduzione dei livelli plasmatici dei trigliceridi, più marcata nei soggetti sovrappeso o francamente obesi. L'effetto è maggiore se il calo ponderale stesso è ottenuto grazie all'adozione di una dieta a basso contenuto di carboidrati. La modificazione dei livelli dei trigliceridi plasmatici si associa in genere ad un aumento della colesterolemia HDL.

Dati discordanti riguardano invece l'effetto della riduzione del peso corporeo sulla colesterolemia LDL. Una riduzione dei livelli plasmatici di queste lipoproteine si osserva nei pazienti sovrappeso o obesi che seguono una dieta ipocalorica ed ipolipidica, ma certamente tale effetto, in media, non è ampio.

Interventi di potenziamento dell'efficacia ipocolesterolemizzante della dieta

Alcuni composti di origine vegetale (soprattutto i fitosteroli e le proteine della soia), sono dotati di un significativo e specifico effetto ipocolesterolemizzante. Essi possono essere quindi integrati nella dieta aumentandone l'efficacia nel controllo della colesterolemia totale ed LDL.

Fitosteroli

I fitosteroli, classificabili sul piano chimico in steroli e stanoli (a seconda della presenza o meno, nella molecola, di un doppio legame), sono composti strutturalmente e funzionalmente simili al colesterolo, diffusi nel mondo vegetale, nel quale rappresentano costituenti importanti delle membrane cellulari. I fitosteroli sono

riccamente presenti negli oli vegetali (in particolare nell'olio di mais) e, in concentrazioni minori, nella frutta, nella verdura, nei semi e nei cereali; il loro apporto con la dieta occidentale non supera in genere comunque i 300-400 mg giornalieri. Per le loro analogie strutturali con il colesterolo, i fitosteroli sono in grado di modulare, in modo dose dipendente, l'assorbimento intestinale del colesterolo (sia di quello di origine alimentare sia di quello, largamente prevalente nel lume, di origine biliare), sostituendosi al colesterolo stesso nelle micelle miste che ne permettono l'assorbimento (26). Essi, inoltre, co-cristallizzano con il colesterolo, sempre nel lume intestinale, favorendo così l'eliminazione fecale del colesterolo stesso. I fitosteroli assorbiti con le micelle miste vengono riescreti nell'intestino da specifici trasportatori di membrana (ABCG-G5 e G8), ed i loro livelli plasmatici sono in genere quindi molto bassi (dell'ordine di 1 mg/dL o meno). Complessivamente l'effetto della supplementazione con dosi adeguate di fitosteroli si traduce in una riduzione dei livelli circolanti di colesterolo totale e soprattutto del colesterolo LDL. La colesterolemia HDL non viene invece modificata. Numerosi studi di intervento hanno infatti dimostrato che 1,5-2,5 g di fitosteroli al giorno, assunti in prossimità dei pasti, riducono la colesterolemia LDL di circa il 10%, senza effetti indesiderati rilevanti. L'effetto è dose dipendente, ed inizia a manifestarsi per apporti dell'ordine di alcune centinaia di mg (27) per "andare a plateau" oltre i 2,5-3 g/die (28).

L'uso alimentare di prodotti arricchiti in fitosteroli si associa ad una riduzione dei livelli circolanti di alcune vitamine liposolubili (specie il β -carotene), i cui processi di assorbimento sono negativamente influenzati dai fitosteroli stessi; tale effetto può essere tuttavia compensato

augmentando l'apporto di queste vitamine mediante il consumo di alimenti che ne siano naturalmente ricchi. Inoltre, come si ricordava, lo scarso assorbimento intestinale (dovuto alla loro riescrezione attiva nel lume intestinale) evita che gli steroli o gli stanoli vegetali si accumulino nel sangue, se si escludono i soggetti portatori di una modificazione genetica delle proteine di trasporto ABC-G5/G8 che induce sitosterolemia, una patologia che si manifesta con elevatissime concentrazioni plasmatiche di tali molecole ed un quadro di aterosclerosi precoce.

La risposta ipocolesterolemizzante individuale al consumo di fitosteroli è caratterizzata da una certa variabilità, dipendendo soprattutto dall'assetto metabolico individuale (assorbitore vs sintetizzatore) cui si è già fatto riferimento nella sezione dedicata al colesterolo alimentare di questa rassegna. È comunque interessante osservare che la restrizione dell'apporto dietetico di grassi e colesterolo, che rappresenta tipicamente il primo step di intervento nel controllo della colesterolemia, tende ad aumentare soprattutto l'efficienza delle vie dell'assorbimento del colesterolo (più che di quelle della sintesi endogena) (29), annettendo quindi all'uso dei fitosteroli un ruolo importante nel potenziare gli effetti della dieta sulla colesterolemia.

Va anche ricordato, in proposito, che alcuni recenti lavori hanno sottolineato come l'assorbimento del colesterolo sia associato ad un rischio maggiore, a parità di valori della colesterolemia, rispetto alla sua sintesi epatica (30): forse per la possibilità che attraverso le molecole deputate all'assorbimento di questa molecola (specie la proteina NPC1-L1) entrino nel circolo portale (e vengano quindi veicolati al fegato) anche composti, come le forme ossidate del colesterolo stesso, altamente aterogene nei modelli sperimentali. Un

simile meccanismo, se confermato, attribuirebbe all'inibizione dell'assorbimento, attraverso l'impiego di fitosteroli o specifici farmaci, una valenza preventiva particolarmente ampia, al di là del loro effetto sulla colesterolemia.

Va ancora ricordato che i fitosteroli sinergizzano con le statine nel ridurre la colesterolemia LDL, e quindi il rischio cardiovascolare, potenziandone l'effetto in modo paragonabile ad un aumento del dosaggio della statina impiegata compreso tra le 2 e le 4 volte (31).

Proteine della soia

La sostituzione di parte delle proteine di origine animale della dieta con proteine derivate dalla soia è da tempo impiegato per controllare la colesterolemia totale ed LDL. Anche in questo caso, l'effetto sulla colesterolemia HDL è in genere trascurabile.

Una recente rassegna critica della letteratura (32) ha chiarito che l'uso delle pro-

teine della soia ha un effetto modesto nei soggetti con colesterolemia inferiore a 230 mg/dL, ma può ridurre il colesterolo totale ed LDL di circa il 10% in pazienti francamente ipercolesterolemici. La frazione proteica della soia sembra agire modulando l'espressione dei recettori per le apo-B. Meno rilevante viene invece oggi considerato il ruolo dei fitoestrogeni della soia, alla luce del fatto che la loro eliminazione dalle preparazioni ipocolesterolemizzanti influenza la risposta lipidica alle stesse in modo ridotto.

Anche le proteine del *Lupinus albus*, possiederebbero un'efficacia ipocolesterolemizzante paragonabile a quelle della soia (33).

La sinergia nell'effetto ipocolesterolemizzante di fitosteroli, fibra alimentare e proteine di soia (cosiddetta "portfolio diet") sulla colesterolemia totale ed LDL è stata esaminata da Jenkins, in una serie ormai classica di lavori (34, 35). Nel primo dei due lavori citati, l'autore ha osservato un

Tabella I - Raccomandazioni delle principali linee guida internazionali per una dieta equilibrata, utile anche per il controllo della colesterolemia.

	Linee guida NICE (Regno Unito) (37)	Linee guida ESC (Europa) (38)	Linee guida ATP III (Stati Uniti) (39)
Grassi totali (% Energia totale)	≤30	<30	25-35
Grassi saturi (% Energia totale)	≤10	≤10	<10 (<7*)
Colesterolo (mg/die)	<300	–	<300 (<200*)
MUFA (% Energia totale)	–	–	≤20
PUFA (% Energia totale)	–	–	≤10
Carboidrati (% Energia totale)	–	–	50-60
Proteine (% Energia totale)	–	–	15
Fibre (g/die)	–	–	20-30
Frutta e verdure (porzioni/die)	>5	–	–
Pesce (porzioni/settimana)	>2	–	–
Alcool (drink/die)**	≤3-4 (uomini) ≤1-2 (donne)	–	≤2 (uomini) ≤1 (donne)

*: nei soggetti a maggiore rischio cardiovascolare.

** : un drink equivale ad un bicchiere di vino, una lattina di birra, una dose standard di un superalcolico, il cui contenuto in alcool anidro equivale, in tutti e tre i casi, a circa 10-13 g.

calo della colesterolemia LDL, tra i soggetti che seguivano la “portfolio diet”, analogo a quello ottenibile mediante una statina di prima generazione. Anche l’effetto sulla PCR dei due trattamenti è risultato del tutto analogo, contribuendo a sottolineare l’effetto anti-infiammatorio “diretto” del calo della colesterolemia, indipendente dalla tecnica (dietetica o farmacologica) impiegata per ottenerlo.

La dieta mediterranea ed il controllo della colesterolemia

La dieta Mediterranea classica è ricca di grassi monoinsaturi (olio di oliva), di carboidrati a basso indice glicemico (pasta di semola di grano duro), di fibra, fitosteroli, antiossidanti e proteine di origine vegetale (derivanti da legumi, frutta e verdura). Numerosi studi di intervento hanno documentato effetti metabolici positivi della dieta Mediterranea, con riduzione dei livelli plasmatici del colesterolo totale ed LDL, dei trigliceridi, delle apo B e delle VLDL, e l’aumento, d’altra parte, della colesterolemia HDL, nonché della capacità antiossidante plasmatica, ed ancora il mi-

glioramento della funzione endoteliale e del metabolismo dell’insulina.

In generale, la riduzione del rischio cardiovascolare associata ad una dieta di questo tipo è solo in parte attribuibile al suo effetto sul profilo lipidico, che non ne spiega la portata totale (36).

È peraltro noto che il modello “classico” della dieta mediterranea era caratterizzato anche da un eccesso di sale (utilizzato in larga parte per la conservazione dei cibi) e di carboidrati: con un possibile conseguente aumento della pressione arteriosa e variazioni del quadro lipidico che configurano un quadro analogo a quello della cosiddetta “dislipidemia aterogena”.

Queste osservazioni suggeriscono da un lato che la dieta Mediterranea può rappresentare, nel nostro Paese, la “base” dietetica più appropriata per una strategia di controllo delle malattie cardiovascolari in prevenzione primaria.

Un aumento dell’efficacia ipocolesterolemizzante di questa dieta può essere ottenuto, quando necessario, aumentando il consumo di grassi polinsaturi n-6, apportati prevalentemente dagli oli di mais, girasole e soia, o integrando nella dieta stessa

Glossario

Acidi grassi omega 3 (ω3):	Famiglia di acidi grassi polinsaturi il cui ultimo doppio legame è presente sul terzo carbonio a partire dal carbonio terminale (carbonio ω). I principali omega 3 sono l’acido alfa-linolenico (ALA, 18:3), l’eicosapentenoico (EPA, 20:5) ed il docosaesaenoico (DHA, 22:6).
Acidi grassi omega 6 (ω6):	Famiglia di acidi grassi polinsaturi il cui ultimo doppio legame è presente sul sesto carbonio a partire dal carbonio terminale. Il principale omega 6 è l’acido linoleico (LA, 18:2).
Acido grasso cis:	Acido grasso che contiene i doppi legami solamente in configurazione <i>cis</i> . I grassi insaturi di origine vegetale sono normalmente nella forma <i>cis</i> .
Acido grasso trans:	Acido grasso che presenta almeno un doppio legame in configurazione <i>trans</i> . Praticamente assenti nel mondo vegetale, gli acidi grassi trans provengono prevalentemente da fonti alimentari quali ad esempio le margarine di vecchia concezione, per la produzione delle quali doppi legami di oli vegetali vengono in parte idrogenati e in parte isomerizzati dalla forma <i>cis</i> alla forma <i>trans</i> .

alimenti arricchiti in fitosteroli o in proteine della soia.

Eventuali alterazioni della colesterolemia HDL o della trigliceridemia possono suggerire la modificazione di aspetti specifici della composizione nutrizionale della dieta. Un intervento articolato di correzione dietetica rappresenta quindi una strategia efficace nel controllo della colesterolemia. Fatta eccezione per alcuni casi

patologici particolari (per esempio le gravi dislipidemie su base familiare), gli interventi nutrizionali descritti dovrebbero essere applicati (come ricorda anche la nota 13) prima di ogni intervento di carattere farmacologico.

Le raccomandazioni per una dieta equilibrata e utili per il controllo della colesterolemia, fornite dalle principali linee guida internazionali, sono riportate in *Tabella 1*.

Punti chiave

GRASSI

- Vanno privilegiati gli oli, come l'olio extravergine d'oliva, ad elevato contenuto in acidi grassi monoinsaturi, o gli oli di semi, ricchi in $\omega 6$ (particolarmente acido linoleico) dotato di un più marcato effetto ipocolesterolemizzante;
- Gli acidi grassi $\omega 3$ non influenzano significativamente la colesterolemia totale ed LDL;
- Gli acidi grassi insaturi a conformazione trans sono accettabili solamente per la quota di derivazione lattiero-casearia;

COLESTEROLO

- È tuttora difficile valutare l'effetto del colesterolo alimentare sui livelli di colesterolo plasmatico;
- Sebbene appaia sensata la limitazione all'apporto di colesterolo alimentare (es.: uova) a meno di 300 mg/die, tale intervento non risulta spesso particolarmente rilevante nel controllo dell'ipercolesterolemia;

COMPONENTI NON LIPIDICI DELLA DIETA

- La sostituzione di acidi grassi ipercolesterolemizzanti con carboidrati alimentari può ridurre la colesterolemia totale e LDL, sebbene l'incremento dell'assunzione di carboidrati aumenti i trigliceridi plasmatici e riduca le HDL;
- Le fibre, ed in particolar modo quelle solubili, svolgono un ruolo importante nella modulazione del profilo lipidico;
- Il consumo di proteine vegetali, specialmente se in sostituzione isocalorica con i carboidrati, è associato ad una modesta riduzione di colesterolemia e trigliceridemia;

ALTRI COMPONENTI DELLA DIETA

- Il consumo di prodotti contenenti fitosteroli, soprattutto se durante i pasti principali, riduce la colesterolemia totale e LDL, senza effetti significativi su HDL-c e trigliceridemia;
- La colesterolemia totale e le LDL, ma non HDL e trigliceridemia, vengono ridotte dal consumo di proteine della soia in sostituzione di proteine animali soprattutto nei soggetti francamente ipercolesterolemici;

DIETA MEDITERRANEA

- L'associazione tra dieta Mediterranea e riduzione del rischio cardiovascolare è ben documentata in numerose pubblicazioni scientifiche;
- La dieta Mediterranea può costituire il punto di partenza per una strategia di prevenzione delle malattie cardiovascolari; probabilmente la sua azione protettiva è mediata anche da effetti diversi dal controllo del profilo lipidico.

Bibliografia

- Nicholls SJ, Lundman P, Harmer JA et al. Consumption of saturated fat impairs the anti-inflammatory properties of high-density lipoproteins and endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 715-720.
- Mensink RP. Effects of stearic acid on plasma lipid and lipoproteins in humans. *Lipids* 2005; 40: 1201-1205.
- Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 535-546.
- Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1491-1499.
- Stamler J. Diet-heart: a problematic revisit. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 497-499.
- Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK et al. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 158-171.
- Hegsted DM. Serum-cholesterol response to dietary cholesterol: a re-evaluation. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 299-305.
- Cicero AFG, D'Addato S, Fiorito A, Poli A and Gaddi AV. Plasma lipid effects of corn oil and extra-virgin olive oil in hypercholesterolaemic subjects: a randomised, controlled trial. *Mediterr J Nutr Metab* 2009; 1: 187-192.
- Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1425-1432.
- Block RC, Harris WS, Reid KJ, Spertus JA. Omega-6 and trans fatty acids in blood cell membranes: a risk factor for acute coronary syndromes? *Am Heart J* 2008; 156: 1117-1123.
- Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009; 119: 902-907.
- www.cnpp.usda.gov/dietaryguidelines.htm
- Harris WS. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1645S-1654S.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
- Mozaffarian D. Trans fatty acids - effects on systemic inflammation and endothelial function. *Atheroscler* 2006; (Suppl) 7: 29-32.
- Jakobsen MU, Overvad K, Dyerberg J, Heitmann BL. Intake of ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 173-182.
- Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up in the nurses' health study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 672-679.
- Mello MM. New York City's war on fat. *N Engl J Med* 2009; 360: 2015-2020.
- Knopp RH, Retzlaff B, Fish B et al. Effects of insulin resistance and obesity on lipoproteins and sensitivity to egg feeding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1437-1443.
- Miettinen TA, Tilvis RS, Kesäniemi YA. Serum plant sterols and cholesterol precursors reflect cholesterol absorption and synthesis in volunteers of a randomly selected male population. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 20-31.
- Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 502-509.
- Brown L, Rosner B, Willet WC, Sacks SM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 30-42.
- AbuMweis SS, Jew S, Ames NP. β -glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled

- trials. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 1472-1480.
24. Välimäki M, Laitinen K, Ylikahri R et al. The effect of moderate alcohol intake on serum apolipoprotein A-I-containing lipoproteins and lipoprotein (a). *Metabolism* 1991; 40: 1168-1172.
 25. Lichtenstein AH. Thematic review series: patient-oriented research. Dietary fat, carbohydrate, and protein: effects on plasma lipoprotein patterns. *J Lipid Res* 2006; 47: 1661-1667
 26. Marangoni F, Poli A. Phytosterols and cardiovascular health. *Pharmacol Res* 2010; 61: 193-199.
 27. Racette SB, Lin X, Lefevre M et al. Dose effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism: a controlled feeding study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 32-38.
 28. Katan MB, Grundy SM, Jones P et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 965-978.
 29. Nissinen MJ, Gylling H, Miettinen TA. Responses of surrogate markers of cholesterol absorption and synthesis to changes in cholesterol metabolism during various amounts of fat and cholesterol feeding among healthy men. *Br J Nutr* 2008; 99: 370-378.
 30. Silbernagel G, Fauler G, Hoffmann MM et al. The associations of cholesterol metabolism and plasma plant sterols with all-cause and cardiovascular mortality. *J Lipid Res* 2010; 51: 2384-2393.
 31. Scholle JM, Baker WL, Talati R, Coleman CI. The effect of adding plant sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 2009; 28: 517-524.
 32. Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Arnoldi A. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: Focus on dietary proteins. *Atherosclerosis* 2009; 203: 8-17,
 33. Sirtori CR, Lovati MR, Manzoni C et al. Proteins of white lupin seed, a naturally isoflavone-poor legume, reduce cholesterolemia in rats and increase LDL receptor activity in HepG2 cells. *J Nutr* 2004; 134: 18-23.
 34. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *J Am Med Assoc* 2003; 290: 502-510.
 35. Jenkins DJ, Kendall CW, Faulkner DA et al. Assessment of the longer-term effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 582-591.
 36. Willett WC, The Mediterranean diet: science and practice, *Public Health Nutr* 2006; 9: 105-110.
 37. Cooper A, O'Flynn N; Guideline Development Group. Risk assessment and lipid modification for primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 336(7655): 1246-1248.
 38. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-2414.
 39. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-2497.