

TERAPIA

ACIDI GRASSI ALIMENTARI E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Dietary fatty acids and cardiovascular risk

ANDREA POLI, FRANCA MARANGONI*Nutrition Foundation of Italy, Milano***SUMMARY**

The relationship between dietary fat consumption and cardiovascular risk is being thoroughly revised. The latest pieces of evidence - primarily derived from observational epidemiological studies and associated meta-analyses - suggest that restricting total dietary fat consumption (with the exception of situation of disproportionate intakes) does not reduce cardiovascular risk or all-cause mortality. The same line of reasoning can be applied to saturated fat; indeed, saturated fatty acids from dairy products appear to play protective roles, albeit to a modest degree. Conversely, the opportunity to minimize and, if possible, eliminate trans fatty acids (labeled “partially hydrogenated vegetable fat”) from processed food is worth pursuing. Such fatty acids could be replaced with extra virgin olive oil or polyunsaturated fatty acid-rich oils (e.g., seed oils rich in omega 6 fatty acids) or foods (e.g. fish, which provides omega 3 fatty acids). It is probably not necessary to limit the consumption of foods rich in cholesterol (eggs, offal, shellfish): the impact of dietary cholesterol on LDL cholesterol and cardiovascular risk is very low or nil. A Mediterranean-style diet, based on the prevailing consumption of plant foods (fruits and vegetables, cereals) likely amplifies the protective actions of appropriate dietary fat choices.

Keywords: *dietary fats, saturated fats, polyunsaturated fats, omega-6 fatty acids, omega-3 fatty acids, cholesterol, cardiovascular risk.*

Introduzione

Il dibattito scientifico relativo al ruolo di specifici alimenti o nutrienti nello sviluppo delle malattie cardiovascolari è intenso, e sta diventando, su molti temi, molto complesso: non solo per i “non addetti ai lavori”,

ma anche per i medici e i professionisti della nutrizione. Ad esempio, il ruolo dei grassi totali e saturi, che verrà esaminato in dettaglio in questa messa a punto, è stato recentemente ridimensionato; è ancora vivace il dibattito tra chi è, o meno, a favore di una riconsiderazione del ruolo dell'eccesso di sodio (e quindi del sale) in prevenzione, con una conseguente revisione delle soglie massime di consumo suggerite, o la discussione sul ruolo degli antiossidanti in un'alimentazione orientata al mantenimento del benessere cardiovascolare.

Indirizzo per la corrispondenza

Andrea Poli
Nutrition Foundation of Italy
Viale Tunisia, 38 - 20124 Milano
Email: poli@nutrition-foundation.it

Questa situazione rischia di generare nel clinico, spesso poco interessato a questi temi, una comprensibile incertezza, che può a sua volta portare a una sostanziale inerzia comunicativa nei riguardi dei suoi pazienti.

Obiettivo di questa *review*, in un contesto così complesso, è quello di esaminare i dati più recenti sulla relazione tra i vari grassi alimentari ed il rischio di eventi cardiovascolari, sulla base di evidenze solide pubblicate in letteratura (privilegiando in particolare le metanalisi). L'obiettivo è di concentrare le indicazioni dietetiche sui temi per i quali esiste una letteratura convincente e coerente, lasciando altri aspetti del *pattern* dietetico alle preferenze (troppo spesso trascurate) del paziente.

Grassi alimentari totali: è utile limitarli?

I dati della letteratura, a partire dai risultati di un amplissimo trial randomizzato di intervento, (il Women Health Initiative, o WHI) (1), hanno dimostrato ormai da tempo che limitare l'apporto alimentare complessivo dei grassi (i cosiddetti "grassi totali"), mantenendoli nell'ambito del 30-35% delle calorie totali giornaliere, non riduce il rischio cardiovascolare, e non consente di ottenere, probabilmente, nemmeno un significativo calo ponderale. Nel WHI, coordinato dal NHLBI e condotto su circa 50.000 donne suddivise in due gruppi, uno che ha ridotto di un quarto circa le calorie totali da grassi (dal 36% al 27%) e l'altro che ha continuato la dieta precedente, si sono osservati infatti solo marginali effetti sul profilo di rischio cardiovascolare (la colesterolemia LDL, al sesto anno di follow-up, si era per esempio ridotta di 3,5 mg/dL, e quindi di circa il 2%, nel gruppo di intervento) e modestissime variazioni, di segno opposto e non

significative, dell'incidenza dei principali eventi cardiovascolari (eventi coronarici -3%, eventi cerebrovascolari +2%).

I dati che si sono accumulati successivamente sullo stesso tema, sono sostanzialmente in accordo con quelli dello studio WHI. Nello studio PREDIMED, condotto su un ampio gruppo di pazienti in prevenzione primaria, ma ad alto rischio cardiovascolare (per il 50% circa diabetici), la mortalità per tutte le cause e gli eventi cardiovascolari totali sono risultati addirittura inferiori di oltre il 40% tra coloro che assumevano il 48% delle calorie dai grassi, rispetto a coloro che assumevano invece dai grassi il solo 31% delle calorie totali (2). Anche nei grandi studi statunitensi della Harvard School of Public Health (il Nurses' Health Study, o NHS, e l'Health Professionals Follow-up Study, o HPFS) l'apporto totale di grassi correla negativamente con la mortalità totale (la mortalità scende, in altre parole, al crescere dell'apporto calorico da grassi) (3). Solo nello studio di Kuopio, condotto su soggetti in prevenzione secondaria, passando dal 32% al 46% delle calorie da grassi totali, si osserva un effetto sfavorevole: l'incidenza di eventi coronarici non fatali (ma non di quelli fatali) aumenta in modo significativo (4).

È importante osservare che le recentissime Linee Guida prodotte dall'European Society of Cardiology e relative alla prevenzione cardiovascolare, e dalla stessa società in collaborazione con l'European Atherosclerosis Society nella terapia delle dislipidemie, prendono atto di queste nuove evidenze, e non prospettano di conseguenza un limite per le calorie totali da grassi (5, 6). In alcuni documenti, anche recenti, il limite per le calorie totali da grassi viene invece mantenuto. Le recenti "Dietary Guidelines for Americans", per esempio, pur dichiarando di non promuovere indiscriminatamente una dieta ipoli-

Tabella 1 - Le principali fonti dei differenti acidi grassi alimentari.

Acidi grassi	Principali fonti alimentari
Saturi	Carni animali, specie dei ruminanti, latte e formaggi, burro, oli e grassi tropicali (palma e cocco)
Monoinsaturi	Olio di oliva, oli vegetali (girasole alto oleico), frutta secca a guscio (nocciole), alcune carni (pollo)
Polinsaturi omega-6	Oli di semi (mais, soia, girasole, vinacciolo), frutta secca a guscio
Polinsaturi omega-3	Oli vegetali (lino, colza, soia), noci; pesce "grasso" (salmone, sgombro, pesce azzurro)
trans-insaturi	Vecchie margarine dure in panetto e prodotti derivati (trans-industriali); prodotti della filiera del latte (trans-dairy)

pidica, suggeriscono per esempio un limite del 35% per le calorie totali da grassi (7).

Alla luce di queste evidenze, l'attenzione va quindi spostata dall'apporto di grassi totali al consumo delle singole categorie dei grassi alimentari, e degli alimenti che li contengono (*Tabella 1*): ma anche in questo ambito gli studi più recenti hanno suggerito alcune variazioni di atteggiamento (già ampiamente riprese dalla stampa non specializzata) che meritano di essere discusse.

Grassi saturi e insaturi a conformazione *trans*: quanto ridurli?

L'importanza dell'apporto alimentare di acidi grassi saturi come determinanti del rischio cardiovascolare è in fase di riconsiderazione. Una metanalisi della metà del 2015 (8) non ha identificato, infatti, alcuna associazione significativa tra maggiore o minore consumo alimentare di saturi e rischio di mortalità per tutte le cause. Anche l'incidenza di eventi coronarici fatali e non fatali, e di eventi cardiovascolari totali, non è influenzata in modo significativo (si rileva solo un trend all'aumento degli eventi coronarici fatali); il rischio di sviluppare la malattia diabetica è significativamente ridotto.

Questi risultati confermano quelli emersi in precedenza dalla metanalisi della Siri Tarino (9). Sul piano metodologico è tuttavia importante sottolineare che la metanalisi della Siri Tarino era caratterizzata da un significativo rischio di "overadjustment": l'effetto dei grassi saturi sugli eventi clinici coronarici e cerebrovascolari, rilevato nei vari studi, era stato infatti "aggiustato" statisticamente anche per la colesterolemia: e in questo modo, il possibile (e plausibile) effetto sfavorevole dei saturi stessi mediato dall'aumento della colesterolemia totale o LDL veniva di fatto eliminato. Lo studio escludeva quindi solamente un possibile effetto dei grassi saturi sul rischio coronarico *non mediato* dell'effetto sulla colesterolemia LDL. La metanalisi di De Souza, invece, ottiene gli stessi risultati con due differenti livelli di aggiustamento statistico, che includono o escludono la colesterolemia e le sue frazioni, e quindi non incorre in questo rischio, concettualmente molto rilevante.

Anche le pubblicazioni più recenti, successive alla metanalisi di De Souza, confermano sostanzialmente la neutralità dei saturi sul rischio cardiovascolare o la mortalità totale. Nel ricordato studio PREDIMED (10), il consumo di grassi saturi correla positivamente con la mortalità cardiovascolare ma non con la mortalità

per tutte le cause. I grandi studi statunitensi prima ricordati forniscono risultati discordanti, ma le oscillazioni osservate sono comunque piccole o molto piccole, e di limitata rilevanza pratica: l'aumento del rischio di mortalità totale associato al quintile di più elevato apporto di saturi è inferiore al 10%. Negli stessi studi non si osservano invece effetti sulla mortalità coronarica o sugli eventi coronarici totali (fatali e non fatali). Nel braccio olandese dello studio EPIC (EPIC-Olanda) (11) non si osservano effetti significativi del consumo dei saturi sul rischio coronarico: né dei saturi totali (che si associano addirittura ad una riduzione del rischio, con un OR pari a 0,83 per un aumento del 5% dell'apporto calorico) e nemmeno dei singoli acidi grassi. Gli acidi grassi a corta catena (tra 4 e 10 atomi di carbonio), come i saturi totali, sono associati ad una significativa riduzione del rischio.

In realtà i dati più recenti sembrano valorizzare, a fianco dei nutrienti, anche la matrice alimentare da cui sono ottenuti.

Il consumo dei saturi sembra associarsi ad effetti di salute differenti se i saturi stessi originano dalle carni, o dai latticini, o da alimenti vegetali (10). Se da un lato l'interpretazione di questi dati appare non sempre agevole, alla luce dell'ovvia identità chimica di questi composti nelle loro varie fonti (vedi più oltre), non si può dimenticare che ci nutriamo di alimenti complessi, nell'ambito di pattern alimentari, e non di nutrienti, e che gli effetti finali sul rischio cardiovascolare di questi alimenti può essere condizionato da tutti i componenti degli stessi.

Un esempio pertinente al proposito è quello del latte e dei formaggi, tipicamente ricchi di acidi grassi saturi (e di insaturi a conformazione *trans* di origine ruminale - vedi oltre), ma il cui consumo, alla luce dei risultati disponibili, non sembrerebbe

da scoraggiare (12). Il latte, probabilmente attraverso un effetto sui valori pressori (attribuibile al suo contenuto in calcio e/o in tripeptidi ad azione blandamente ACE-inibitrice), indurrebbe infatti una significativa riduzione del rischio di eventi cerebrovascolari, senza influenzare significativamente il rischio di eventi coronarici (12, 13). Una recentissima meta-analisi relativa al consumo di formaggi mostra un trend significativamente decrescente del rischio di eventi coronarici al crescere dei consumi, e un andamento a J per quanto riguarda gli eventi cerebrovascolari (14). Per ambedue queste patologie, l'incidenza maggiore si rileva tra le persone che riferiscono di non consumare formaggi. Anche se il risultato può essere almeno in parte spiegato dalla cosiddetta "reverse causality" (i soggetti con basso consumo di formaggi potrebbero essere portatori di fattori di rischio o di condizioni cliniche per la presenza delle quali è stato suggerito loro di abolire l'apporto alimentare di formaggi, e queste condizioni o fattori di rischio - non l'assente consumo di formaggi - sarebbero in realtà responsabili del loro eccesso di patologie cardio-vascolari), la possibile rilevanza pratica di questa osservazione è evidente, anche per il diffuso gradimento, nella popolazione, di questa categoria di alimenti. Si può probabilmente concludere che, nell'ambito di una dieta variata ed equilibrata, il consumo di latte e latticini non influenza significativamente il rischio cardiovascolare e non deve essere quindi scoraggiato, nonostante l'inevitabile apporto di acidi grassi saturi.

Anche le indicazioni di limitare il consumo di olio di palma, recentemente apparse sui media con toni molto accesi, non sembrano solidamente supportate dalle evidenze disponibili. L'olio di palma, anche per la sua composizione (saturi 50%, monoinsaturi 40%, polinsaturi omega-6

10%) non sembra infatti differenziarsi in modo significativo da altri grassi alimentari per quanto concerne i possibili effetti sul rischio cardiovascolare (15).

Inoltre, la particolare distribuzione dei grassi saturi nell'olio di palma (concentrati nelle posizioni esterne dei trigliceridi, le cosiddette sn-1 e sn-3, mentre nella posizione centrale, la sn-2, si trovano soprattutto i mono- e i polinsaturi) ne limita l'assorbimento, e presumibilmente quindi anche le azioni biologiche. Le lipasi intestinali, infatti, scindono in modo preferenziale il legame tra il glicerolo e l'acido grasso in posizione laterale, dando origine a un monogliceride che viene agevolmente assorbito. Gli acidi grassi idrolizzati e staccati dal trigliceride, specie se saturi, tendono invece a legarsi al calcio nel lume intestinale, e ad essere eliminati con le feci. L'effetto dell'olio di palma sulla colesterolemia LDL, infatti, è circa la metà di quanto atteso sulla base delle formule che correlano il consumo dei grassi alimentari con le variazioni del profilo lipidico (15).

In ogni caso, il consumo di grassi saturi aumenta i livelli della frazione LDL della colesterolemia (16), e alla luce della riconosciuta correlazione diretta tra i livelli di queste lipoproteine e il rischio coronarico, non è facile comprendere l'assenza di effetti dei saturi sul rischio coronarico stesso. È possibile che l'aumento delle HDL, pure indotto dai saturi, il cui ruolo antiaterogeno è ben noto, possa spiegare tali osservazioni; tuttavia, i dati più recenti degli studi di randomizzazione mendeliana, che sembrano suggerire l'assenza di un ruolo causale delle lipoproteine HDL nella protezione coronarica, rendono almeno incerta questa interpretazione (17). La stabilità degli acidi grassi saturi in cottura e in frittura (i doppi legami degli acidi grassi, assenti nei saturi, sono punti di debolezza della molecola ad alta temperatura, ed

i composti che originano dalla loro rottura sono potenzialmente tossici) è un'indiretta, ma al più parziale, spiegazione di questo comportamento dei saturi che emerge dai più recenti dati epidemiologici.

Si tratta, in realtà, di un tema rilevante di carattere generale. Come comportarsi quando i risultati degli studi osservazionali (largamente dominanti in ambito nutrizionale, e notoriamente non in grado di documentare in modo certo la causalità delle associazioni che rilevano) collidono con i risultati degli studi con *end-point* intermedi, o su singoli e specifici fattori di rischio?

È opinione degli scriventi che, pragmaticamente, gli studi osservazionali (che descrivono, seppure con le incertezze metodologiche ricordate, un effetto "globale" sul rischio di malattia) debbano prevalere sugli studi di intervento, che si focalizzano solo su un aspetto, non necessariamente il più rilevante, del problema esaminato. In accordo con questo approccio, per esempio, gli effetti dei grassi saturi sui *marker* di flogosi, sull'infiltrazione lipidica del fegato e sulla trombofilia (18-20) perdono buona parte del loro interesse quando si rileva, in studi prospettici della durata di decine di anni, che la loro assunzione non si traduce in sostanziali variazioni del rischio di incorrere in patologie vascolari o in una morte per qualunque causa; la loro importanza in condizioni specifiche (per esempio in pazienti già portatori di una steatosi epatica) è probabilmente maggiore, e lascia spazio ad una valutazione clinica personalizzata che può essere considerata un tentativo, seppure molto preliminare, di "precision medicine".

La sostanziale irrilevanza dei grassi saturi nel condizionare il rischio coronarico e la mortalità per qualunque causa non deve in ogni caso tradursi in una loro assunzione incontrollata. Le principali

cause di attenzione, al proposito, sono rappresentate dall'elevato valore energetico dei saturi (analogo a quello di tutti gli altri grassi, ovviamente, e pari a 9 kcal per grammo), ed alla loro frequente presenza, assieme a zuccheri semplici, in alimenti ad elevata densità calorica, la cui assunzione va limitata, specie in presenza di sovrappeso, per l'insufficiente potere saziante, che può portare ad un loro iperconsumo. Inoltre, la neutralità dei saturi sul rischio cardiovascolare non deve indurre a pensare che la loro sostituzione sia intrinsecamente inutile. Molti studi, al contrario, suggeriscono che la sostituzione dei saturi con mono- e soprattutto polinsaturi si accompagni a cospicue riduzioni del rischio coronarico o di morte per qualunque causa. Sia nel PREDIMED e sia negli studi statunitensi più volte citati, la sostituzione dei saturi con i polinsaturi (di cui si parlerà più avanti in questo articolo) per il 5% delle calorie riduce il rischio coronarico tra il 25 ed il 40%, mentre la sostituzione con monoinsaturi svolge un effetto protettivo tra il 15 ed il 20%. La sostituzione isocalorica dei saturi con amidi raffinati o zuccheri semplici non modifica in alcun modo il rischio, che scende invece (seppure in misura minore, e limitata al 10% circa) dopo sostituzione dei saturi stessi con cereali integrali.

Il significato delle evidenze disponibili muta invece radicalmente se si passa ad esaminare gli effetti di salute degli acidi grassi insaturi a conformazione *trans* di origine industriale. L'indicazione a limitare grandemente il consumo di questi acidi grassi, tipici delle vecchie margarine dure in panetto e presenti in prodotti (specie da forno) di qualità non elevata, va infatti certamente mantenuta. Il consumo dagli acidi grassi *trans*, (identificati generalmente in etichetta come "grassi vegetali parzialmente idrogenati") va mi-

nimizzato sia per i loro effetti sul metabolismo lipidico e lipoproteico (aumento del colesterolo legato alle LDL, riduzione del colesterolo legato alle HDL), sia per l'azione pro-infiammatoria e per il deterioramento della funzione endoteliale che essi inducono: ma soprattutto per l'associazione, ampia e diretta, tra il loro consumo e il rischio coronarico e cardiovascolare (16, 21, 22). Anche nella metanalisi di De Souza prima ricordata (8), gli acidi grassi insaturi a conformazione *trans* di origine industriale si associano ad un significativo aumento della mortalità totale e degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali; mentre gli acidi grassi *trans* reperibili nella filiera del latte (durante la ruminazione, gli acidi grassi mono e polinsaturi presenti nel foraggio vengono in parte saturati, ed in parte isomerizzati dalla posizione *cis* alla posizione *trans* dai batteri ruminanti) non si assocerebbero ad effetti di salute sfavorevoli. Tra questi *trans* di origine *dairy* è quantitativamente importante l'acido linoleico coniugato (o CLA) che ha goduto, per un certo periodo, di buona stampa nel controllo ponderale e per altri possibili effetti metabolici favorevoli (23).

E tuttavia rilevante osservare che l'apporto di acidi grassi *trans* nell'alimentazione italiana è limitato, e inferiore, in media, al 2% delle calorie totali (24). Questi acidi grassi sono stati eliminati da tempo dalle formulazioni dei prodotti da forno delle principali aziende alimentari in Italia.

Le margarine di concezione più recente, inoltre, (in genere facilmente riconoscibili anche perché soffici e spalmabili) non contengono acidi grassi *trans*, essendo prodotte mediante tecniche di emulsificazione di oli vegetali in acqua, che non prevedono più la saturazione (e la conseguente parziale isomerizzazione) dei componenti insaturi presenti negli oli di partenza.

Mono e polinsaturi: quali le evidenze ad oggi?

Il consumo di acidi grassi monoinsaturi (tipici dell'olio di oliva, ma anche di alimenti di origine animale, come le carni di pollo) non sembra possedere, contrariamente a opinioni piuttosto diffuse, effetti di rilevante interesse in prevenzione cardiovascolare. L'effetto sulla colesterolemia totale e LDL è neutro o modesto, secondo la maggior parte delle metanalisi, tanto che i monoinsaturi non appaiono nella celebre formula di Hegsted (25), che stima le variazioni della colesterolemia associate alla variazione dell'apporto alimentare di vari acidi grassi; la correlazione con il rischio coronarico, inoltre, è al più incerta (26). Negli studi NHS e HPFS il consumo di monoinsaturi (che negli Stati Uniti solo per una piccola quota derivano dall'olio di oliva, e provengono invece in larga parte dalle carni di pollo), non si associa ad alcun effetto sul rischio coronarico (27). Nello studio di Kuopio, prima ricordato (4), e nell'EPIC Olanda (7) i monoinsaturi sembrano addirittura aumentare il rischio coronarico.

Un'illuminante sottoanalisi dello studio PREDIMED associa consumi crescenti di olio di oliva "normale" a un incremento del rischio coronarico e della mortalità per tutte le cause al limite della significatività statistica (+15% e +20%, rispettivamente), mentre consumi crescenti di olio di oliva extravergine si assocerebbero a una rilevante riduzione di ambedue questi parametri (-25/30%) (28). Le evidenze disponibili sembrano quindi suggerire che l'effetto protettivo del consumo di olio di oliva extravergine nei riguardi del rischio coronarico sia reale, ma tendono a far attribuire tale effetto protettivo ai polifenoli, e non alla componente lipidica ricca di monoinsaturi, dell'extravergine stesso

(29). L'acido oleico può tra l'altro essere facilmente ottenuto dall'organismo a partire dall'acido stearico (satturo, a 18 atomi di carbonio), per attività di una specifica desaturasi.

L'organismo umano non è invece in grado di inserire un doppio legame nella posizione 3 o 6 degli acidi grassi assunti con l'alimentazione o sintetizzati, e i precursori degli acidi grassi polinsaturi che portano questo doppio legame, definiti essenziali (l'acido alfa-linolenico per gli omega-3, e l'acido linoleico per gli omega-6), devono pertanto essere assunti con la dieta.

Un adeguato apporto alimentare di omega 3, reperibili in alcuni alimenti vegetali (olio di lino, oli di soia e olio di colza o Canola, noci), nella forma a 18 atomi di carbonio (acido alfa linolenico, o ALA), e nel pesce nella forma a 20 o 22 atomi di carbonio (acidi eicosapentenoico e docosaesaenoico, rispettivamente EPA e DHA), si associa ad una significativa riduzione del rischio coronarico e di morte improvvisa (30, 31). Tali effetti preventivi, associati nella maggior parte degli studi osservazionali al consumo di pesce, sono probabilmente attribuibili agli effetti favorevoli sulla trigliceridemia, sulla funzionalità piastrinica, sulla pressione arteriosa e sulla produzione di proteine di adesione e proinfiammatorie da parte della parete arteriosa, o a un diretto effetto antiaritmico. Questa azione preventiva è stata confermata in uno studio italiano, ormai piuttosto datato, nei quali oli di pesce (alla dose di 1 g/die) sono stati somministrati, in doppio cieco, a soggetti con storia di eventi coronarici (studio GISSI Prevenzione) (32).

Dopo questo studio non sono emerse ulteriori e significative evidenze, da trial di intervento controllati, a favore del trattamento con omega-3, in prevenzione primaria secondaria, ed alcune metanalisi hanno concluso che l'effetto degli omega-3

sul rischio coronarico non è significativo (33, 34): ma questo non intacca l'opportunità di consumare regolarmente il pesce, o le fonti vegetali di ALA (35). Vari motivi possono infatti spiegare questa assenza di effetti protettivi negli studi più recenti: da un lato, se si considerano gli studi di prevenzione secondaria, si può osservare che i pazienti coronaropatici ricevono attualmente trattamenti farmacologici multifarmaco di elevata efficacia, e documentare l'effetto dell'aggiunta degli acidi grassi omega-3 "on top" a questi trattamenti può non essere agevole, per problemi di natura metodologica. In questi studi, inoltre (e nemmeno in quelli in prevenzione primaria), non sono mai stati identificati e selezionati i pazienti che potrebbero beneficiare più di altri dal trattamento con omega-3 (per esempio quelli con bassi livelli basali ematici di questi acidi grassi), con il rischio di "non vedere" gli effetti dell'integrazione esaminata. Dal punto di vista dietetico, il consumo bi-settimanale di pesce (specie grasso) rimane quindi uno dei cardini della prevenzione cardiovascolare. Alcuni dati recenti, che sembrano suggerire una maggiore rilevanza del DHA rispetto all'EPA al proposito (36) necessitano di ulteriori conferme. Il tema è comunque di interesse alla luce del fatto che la conversione dell'EPA in DHA (contrariamente a quella dell'ALA in EPA) è piuttosto limitata nella specie umana, e particolarmente nel sesso maschile (37).

I polinsaturi della serie omega-6 (e soprattutto l'acido linoleico), riccamente rappresentati in tutti gli oli di semi, ma anche nella frutta secca, nella verdura e nei cereali, in alcune carni (come il pollame), sono gli acidi grassi più efficaci nel ridurre la colesterolemia totale e LDL (38). Dal punto di vista molecolare, le attività ipocolesterolemizzanti degli omega-6 sarebbero almeno in parte dovute alla capacità di

questi acidi grassi di ridurre i livelli della PCSK9, il cui ruolo nel controllo dei livelli delle LDL plasmatiche è ormai ben accertato (19).

L'apporto di questi acidi grassi con la dieta è stato recentemente associato a una significativa riduzione del rischio cardiovascolare (-9%) in una metanalisi statunitense (39). Negli studi prima ricordati (PREDIMED, i grandi studi statunitensi, lo studio EPIC) consumi crescenti di acido linoleico si associano ad una progressiva riduzione sia della mortalità coronarica cardiovascolare e sia della mortalità per tutte le cause. Le riduzioni osservate sono le più ampie rilevabili in questi studi, e si collocano spesso tra il 30 e il 50% per i consumi più elevati raffrontati con gli apporti alimentari più bassi.

Anche i livelli plasmatici di acido linoleico, per parte loro, correlano negativamente con il rischio cardiovascolare stesso, e favorevolmente, invece, con la sensibilità insulinica (40, 41). Livelli elevati di acido linoleico nel plasma si associano infatti anche ad una riduzione del 50% circa del rischio di sviluppare malattia diabetica nei 5 anni successivi. La ricca presenza di questi acidi grassi nella frutta secca può inoltre contribuire a spiegare, almeno in parte, l'effetto protettivo rilevato nel braccio "nuts" dello studio PREDIMED (2) e, più in generale, della frutta secca a guscio, sul rischio cardiovascolare.

È tuttora diffusa, specie nel mondo nutrizionale, l'idea che gli omega-6, nonostante la loro accertata azione ipocolesterolemizzante, vadano assunti in quantità limitate perché pro-infiammatori. Questa ipotesi, apparentemente supportata dai comportamenti *in vitro* degli eicosanoidi derivati dai polinsaturi della serie omega-6, trova scarsi riscontri dagli studi *in vivo*. Una metanalisi *ad hoc* non ha in realtà rilevato alcun aumento dei marker infiammatori

associati al consumo di omega-6 nell'uomo (42). È diffusa anche l'idea, pure supportata da considerazioni di carattere metabolico (gli omega-6 - *in vitro* - competono con gli omega-3 per le attività enzimatiche responsabili dell'allungamento e dell'insaturazione della catena carboniosa), che il rapporto omega-6/omega-3 vada tenuto il più basso possibile: ma la maggioranza degli studi nell'uomo non conferma la validità di questo approccio. Sia nello studio di Kuopio (4) e sia nel ricordato Cardiovascular Health study (40), la prognosi migliore è associata ai livelli più elevati di apporto sia di omega-3 e sia di omega-6 (valutati, rispettivamente, come *intake* dietetico o come livelli nei fosfolipidi plasmatici), e non al rapporto omega-6/omega-3. Anche in un nostro studio caso-controllo, su soggetti infartuati italiani, elevati tenori plasmatici sia di omega-3 e sia di omega-6 si associavano ad una chiara riduzione del rischio, mentre il rapporto omega-6/omega-3 non correlava significativamente con il rischio stesso (43).

L'apporto alimentare di omega-6, tra l'altro, è in media piuttosto basso in Italia: secondo l'indagine INRAN-SCAI, nella quale gli omega-6 sono stati purtroppo rilevati assieme ai polinsaturi della serie omega-3, l'apporto cumulato di omega-6 ed omega-3 copre solamente circa il 4% delle calorie totali (44). Un aumento del loro apporto da oli di semi, vegetali e frutta secca, potrebbe contribuire a ridurre ulteriormente il rischio coronarico nel nostro Paese.

Non si può a questo punto non ritornare sul concetto che il differente comportamento di specifici acidi grassi in matrici alimentari diverse (per esempio se incorporati in alimenti vegetali o invece di origine animale) pone problemi interpretativi non banali. L'acido oleico è chimicamente indistinguibile sia che derivi dall'olio d'oliva e sia che origini dalle carni di pollo: la

sua associazione con gli eventi coronarici in questi due casi presenta tuttavia segno opposto. Forte è il sospetto che, nonostante siano stati applicati tutti i correttivi statistici appropriati, e siano stati effettuati tutti gli "aggiustamenti" del caso, altri componenti della matrice alimentare, non ancora noti o non del tutto noti, possano spiegare, in parte o del tutto, le associazioni rilevate. Analogamente, non è del tutto agevole spiegare il differente effetto dei saturi di origine vegetale, da prodotti lattiero caseari, o da carne osservato nello studio EPIC: ed anche in questo caso il sospetto che tali effetti possono essere condizionati da altri componenti della matrice alimentare è ben presente.

Complessivamente si ha l'impressione che sia ormai necessaria una revisione profonda del nostro approccio all'uso alimentare dei grassi e ai loro effetti, e che forse gli stessi modelli di studio di queste molecole andrebbero riconsiderati con attenzione.

Da de-enfatizzare, per esempio, è anche il ruolo dell'apporto alimentare di colesterolo preformato (di cui sono ricche le uova, alcuni crostacei, molte carni e - in generale - tutti gli alimenti di origine animale), la cui correlazione con la colesterolemia è modesta e l'effetto sul rischio cardiovascolare modesto o assente (45). L'effetto di aumento della colesterolemia è ulteriormente ridotto nei soggetti con pattern di tipo "sintetico", come i diabetici ed i soggetti insulino resistenti, che assorbono in misura solo molto ridotta il colesterolo intestinale (46). La metanalisi più recente relativa al possibile effetto delle uova sul rischio coronarico e cerebrovascolare è inoltre negativa (47). Le raccomandazioni di limitare l'apporto alimentare di colesterolo sono state del tutto rimosse dalle indicazioni nutrizionali per gli americani, prima ricordate (7).

Conclusioni: dai nutrienti agli alimenti e al pattern alimentare

In conclusione, sul piano pratico si possono considerare, ad oggi, *evidence-based* alcune semplici indicazioni nutrizionali, relative

ai grassi, finalizzate alla prevenzione delle malattie cardiovascolari. In estrema sintesi:

- Non è probabilmente utile ridurre l'apporto dei grassi alimentari totali, se non in caso di evidente eccesso.

Questionario di auto-apprendimento

1) I grassi totali presenti nell'alimentazione:

- a) Non correlano con il rischio cardiovascolare e di mortalità totale
- b) Non correlano con l'effetto della dieta sul profilo lipidemico
- c) Non correlano con il contenuto calorico totale della dieta
- d) Aumentano il rischio di infarto miocardico e delle altre patologie coronariche

2) I grassi saturi:

- a) Sono presenti in larga parte degli alimenti di origine animale
- b) Aumentano i livelli sia della colesterolemia LDL e sia della colesterolemia HDL
- c) Non si associano ad un aumento del rischio coronarico e della mortalità totale secondo le più recenti metanalisi
- d) Tutte le risposte precedenti sono esatte

3) I grassi monoinsaturi:

- a) Sono presenti solamente negli alimenti di origine vegetale
- b) Riducono sensibilmente i livelli sia della colesterolemia LDL sia della colesterolemia HDL
- c) Si associano a una riduzione del rischio coronarico solo se sostituiti ai grassi saturi o agli insaturi a conformazione trans
- d) Tutte le risposte precedenti sono errate

4) I grassi polinsaturi della serie omega-6:

- a) Sono presenti solamente negli alimenti di origine vegetale
- b) Sembrano aumentare l'attività della PCSK-9
- c) Si associano a una riduzione del rischio coronarico
- d) Sono marcatamente pro-infiammatori nell'uomo

5) I grassi polinsaturi della serie omega-3:

- a) Sono dotati di una chiara azione ipocolesterolemizzante
- b) Sono contenuti in larga parte degli alimenti che consumiamo
- c) Sono pro-infiammatori nell'uomo
- d) Quelli di origine marina (EPA e DHA) si associano a una riduzione del rischio coronarico e di morte improvvisa

6) Il colesterolo alimentare:

- a) È un importante determinante della colesterolemia totale ed LDL
- b) È contenuto solamente negli alimenti di origine animale
- c) Si associa a un sensibile incremento del rischio coronarico
- d) Le più moderne linee guida raccomandano di ridurre l'apporto a meno di 100 mg/die

(Risposte: a1; b4; c3; d3; e4; f2)

- È invece opportuno eliminare dall'alimentazione i grassi insaturi a conformazione *trans* ("grassi vegetali parzialmente idrogenati" in etichetta) e ridurre, ma senza specifica enfasi, i grassi saturi (i saturi derivanti da alimenti della filiera lattiero casearia, come latte e formaggi, vanno ridotti solo in presenza di un evidente eccesso).
- Questa relativa "liberalizzazione" dei grassi saturi va valutata con maggiore cautela nei soggetti con franca ipercolesterolemia, nei quali il loro effetto sui livelli della colesterolemia LDL può avere un significato prognostico maggiore.
- I grassi eliminati o ridotti possono essere sostituiti con olio di oliva extravergine o con oli o alimenti ricchi in polinsaturi (sia omega-6, come la maggior parte degli oli di semi, sia omega-3, di cui è ricco il pesce "grasso").
- Probabilmente è inutile demonizzare

gli alimenti ricchi di colesterolo (uova, crostacei); la correlazione tra il consumo di colesterolo alimentare, la colesterolemia e il rischio cardiovascolare è, come si ricordava, quantomeno incerta.

- Se inseriti nell'ambito di un'alimentazione di stile mediterraneo, basata sul consumo prevalente di alimenti di origine vegetale (frutta e verdura, cereali), gli effetti protettivi delle scelte alimentari prima ricordate sono probabilmente amplificati.

Si tratta di un ritorno al concetto prevalente di "moderazione", che può apparire insoddisfacente o, quantomeno, di modesta portata culturale. In attesa dell'arrivo di interventi personalizzati (sulla base di studi di nutrigenetica e/o nutrigenomica), la moderazione sembra tuttavia tornare ad essere uno dei concetti più utili in prevenzione cardiovascolare.

RIASSUNTO

La relazione tra il consumo alimentare di grassi ed il rischio cardiovascolare è stata oggetto, negli ultimi anni, di un'importante revisione. Le evidenze più recenti, desunte essenzialmente dagli studi di epidemiologia osservazionale e dalle corrispondenti metanalisi, suggeriscono che la restrizione dell'apporto dei grassi alimentari totali, se non in caso di evidente eccesso, non riduca il rischio cardiovascolare o la mortalità per tutte le cause; analogo è il pattern di effetti dei grassi saturi (i saturi derivanti da alimenti della filiera del latte, come latte e formaggi, sembrano svolgere addirittura una blanda funzione protettiva al proposito). Si conferma invece l'opportunità di limitare al massimo, e se possibile eliminare, i grassi insaturi a conformazione *trans* di origine industriale ("grassi vegetali parzialmente idrogenati" in etichetta).

I grassi eliminati o ridotti possono essere sostituiti con olio di oliva extravergine o con oli o alimenti ricchi in polinsaturi (sia omega-6, come la maggior parte degli oli di semi, e sia omega-3, di cui è ricco il pesce "grasso").

È probabilmente inutile limitare il consumo di alimenti ricchi di colesterolo preformato (uova, frattaglie, crostacei); la correlazione tra il consumo di colesterolo alimentare, la colesterolemia LDL e il rischio cardiovascolare è blanda o assente.

Se inseriti nell'ambito di un'alimentazione di stile mediterraneo, basata sul consumo prevalente di alimenti di origine vegetale (frutta e verdura, cereali), gli effetti protettivi delle scelte alimentari prima ricordate sono probabilmente amplificati.

Parole chiave: *grassi alimentari, grassi saturi, polinsaturi omega-3, polinsaturi omega-6, colesterolo, rischio cardiovascolare.*

Bibliografia

- Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA*. 2006; 295: 655-66.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1279-80.
- Wang DD, Li Y, Chiuve SE, et al. Association of Specific Dietary Fats With Total and Cause-Specific Mortality. *JAMA Intern Med*. 2016; 176: 1134-45.
- Virtanen JK, Mursu J, Tuomainen TP, Voutilainen S. Dietary fatty acids and risk of coronary heart disease in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34: 2679-87.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016; 253: 281-344.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016; 252: 207-74.
- US Department of Health and Human Services. 2015. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. www.cnpp.usda.gov/2015-2020-dietary-guidelines-americans. Consultato il 7 febbraio 2017.
- de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Brit Med J*. 2015; 351: h3978.
- 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: 535-46.
- Guasch-Ferré M, Babio N, Martínez-González MA, et al. PREDIMED Study Investigators. Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2015; 102: 1563-73.
- Praagman J, Beulens JW, Alssema M, et al. The association between dietary saturated fatty acids and ischemic heart disease depends on the type and source of fatty acid in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands cohort. *Am J Clin Nutr*. 2016; 103: 356-5.
- Visioli F, Strata A. Milk, dairy products, and their functional effects in humans: A narrative review of recent evidence. *Adv Nutr*. 2014; 5: 131-43.
- 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: 158-71.
- Chen GC, Wang Y, Tong X, et al. Cheese consumption and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr*. 2016 [Epub ahead of print].
- Marangoni F, Galli C, Ghiselli A, et al. Palm oil and human health. Meeting report of NFI: Nutrition Foundation of Italy symposium. *Int J Food Sci Nutr*. 2017 [Epub ahead of print].
- Zock PL, Katan MB. Trans fatty acids, lipoproteins, and coronary risk. *Can J Physiol Pharmacol*. 1997; 75: 211-6.
- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012; 380: 572-58.
- Sutter AG, Palanisamy AP, Lench JH, et al. Dietary Saturated Fat Promotes Development of Hepatic Inflammation Through Toll-Like Receptor 4 in Mice. *J Cell Biochem*. 2016; 117: 1613-21.
- Bjermo H, Iggman D, Kullberg J, et al. Effects of n-6 pufas compared with sfas on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95: 1003-12.
- Lefevre M, Kris-Etherton PM, Zhao G, Tracy RP. Dietary fatty acids, hemostasis, and cardiovascular disease risk. *J Am Diet Assoc*. 2004; 104: 410-9.
- Fattore E, Bosetti C, Brighenti F, et al. Palm oil and blood lipid-related markers of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of dietary intervention trials. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99: 1331-50.
- Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health ef-

- fects of trans-fatty acids: Experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63: S5-S21.
23. Kim JH, Kim Y, Kim YJ, Park Y. Conjugated Linoleic Acid: Potential Health Benefits as a Functional Food Ingredient. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2016; 7: 221-44.
 24. Sofi F, Rapini D, Innocenti G, et al. Dietary intake of trans fatty acids as a cardiovascular risk factor in a population of Italian teenagers. *Cardiol Youn.* 2009; 19: 589-93.
 25. Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA, Dallal GE. Dietary fat and serum lipids: An evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr.* 1993; 57: 875-83.
 26. 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: 1425-32.
 27. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, et al. Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 1538-48.
 28. Guasch-Ferre M, Hu FB, Martinez-Gonzalez MA, Fito M, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the predimed study. *BMC Med.* 2014; 12: 78.
 29. Visioli F, Bernardini E. Extra virgin olive oil's polyphenols: Biological activities. *Curr Pharm Des.* 2011; 17: 786-804.
 30. Del Gobbo LC, Imamura F, Aslibekyan S, et al. ω -3 Polyunsaturated Fatty Acid Biomarkers and Coronary Heart Disease: Pooling Project of 19 Cohort Studies. *JAMA Intern Med.* 2016; 176: 1155-66.
 31. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: Evaluating the risks and the benefits. *JAMA.* 2006; 296: 1885-99.
 32. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin e after myocardial infarction: Results of the gissi-prevenzione trial. Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico. *Lancet.* 1999; 354: 447-55.
 33. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014; 160: 398-406.
 34. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012; 308: 1024-33.
 35. Harris WS. Recent Trials Challenge the Benefits of Omega-3. *Keio J Med* 64: 65, 2015.
 36. Vors C, Allaire J, Marin J, et al. Inflammatory gene expression in whole blood cells after EPA vs. DHA supplementation: Results from the ComparED study. *Atherosclerosis.* 2017; 257: 116-22.
 37. Brenna JT, Salem N Jr, Sinclair AJ, et al. alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009; 80: 85-91.
 38. 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: 902-7.
 3. Farvid MS, Ding M, Pan A, et al. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation.* 2014; 130: 1568-78.
 40. Wu JH, Lemaitre RN, King IB. Circulating omega-6 polyunsaturated fatty acids and total and cause-specific mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2014; 130: 1245-53.
 41. Mahendran Y, Agren J, Uusitupa M, et al. Association of erythrocyte membrane fatty acids with changes in glycemia and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99: 79-85.
 42. Johnson GH, Fritsche K. Effect of dietary linoleic acid on markers of inflammation in healthy persons: A systematic review of randomized controlled trials. *J Acad Nutr Diet.* 2012; 112: 1029-1041, e 1-15.
 43. Marangoni F, Novo G, Perna G, et al. 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; 232: 334-8.
 44. Sette S, Le Donne C, Piccinelli R, et al. The third italian national food consumption survey, inran-scai 2005-06-part 1: Nutrient intakes in italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011; 21: 922-32.
 45. Berger S, Raman G, Vishwanathan R, et al. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102: 276-94.
 46. 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: 1437-43.
 47. Alexander DD, Miller PE, Vargas AJ, et al. Meta-analysis of Egg Consumption and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke. *J Am Coll Nutr.* 2016; 35: 704-16.