

PREVENZIONE

IL RUOLO DELL'ALIMENTAZIONE: RECENTI SVILUPPI

ANDREA POLI

Introduzione

L'importanza del pattern alimentare nel condizionare la comparsa e la progressione dell'aterosclerosi e delle malattie cardiovascolari è ben nota: si stima che circa il 20% dei decessi osservati a livello mondiale sia rappresentato da eventi cardiovascolari fatali associati o direttamente attribuibili alla dieta (1).

La relazione tra alimentazione e rischio cardiovascolare ha iniziato a definirsi con la pubblicazione dei risultati del Seven Countries Study e degli altri grandi studi epidemiologici condotti in tutto il mondo, che già nel secolo scorso avevano rilevato una correlazione positiva tra alcuni aspetti della dieta (soprattutto il tenore in acidi

grassi saturi e in colesterolo), il valore della colesterolemia e l'incidenza di eventi coronarici fatali e non fatali. Ne è derivato un quadro interpretativo di questa relazione incentrato soprattutto sull'impatto che la dieta svolgerebbe su alcuni fattori di rischio di queste patologie, come l'ipercolesterolemia o l'ipertensione.

La maggior parte delle linee guida finalizzate alla prevenzione cardiovascolare si è quindi focalizzata, fino a tempi recenti, sulla raccomandazione a limitare gli alimenti ricchi in acidi grassi in grado di aumentare la colesterolemia LDL (soprattutto i ricordati saturi e gli insaturi a conformazione *trans*), gli alimenti con un alto indice glicemico o un elevato tenore in zuccheri semplici, per il loro effetto sulla glice-

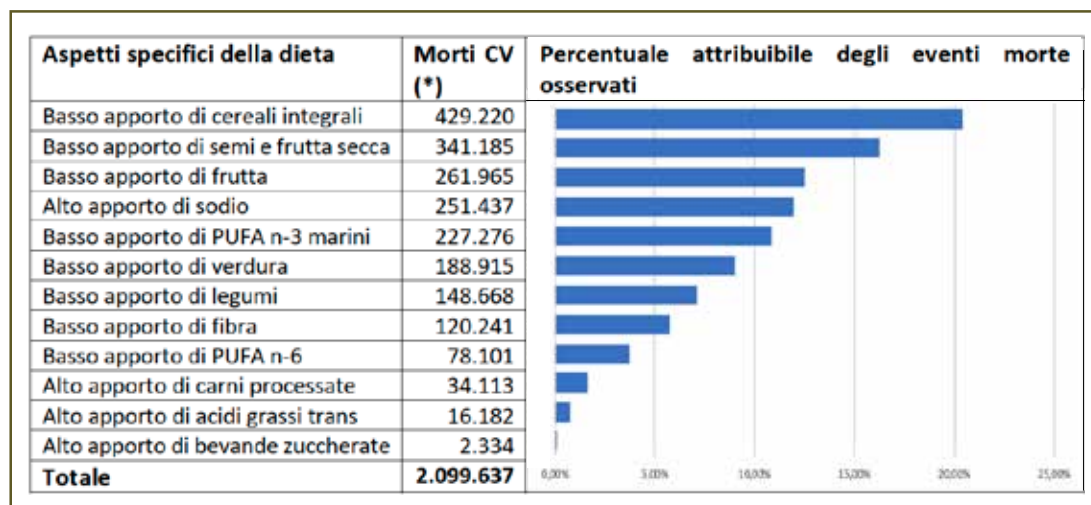


Figura 1 - Mortalità cardiovascolare attribuibile a fattori dietetici: un'analisi sistematica del Global Burden of Disease Study (dalla ref. 12, modificata). Dati raccolti in 51 Paesi Europei, riferiti al periodo 1990-2016.

mia postprandiale e sulla trigliceridemia, ed il sale da cucina, la cui correlazione con i valori della pressione sistolica e diastolica, e quindi con il rischio di ictus cerebrale, era stata osservata in molti studi di carattere osservazionale o di intervento. A supporto di questo approccio è successivamente emerso (come riconfermato anche da recenti lavori) (2) che alcuni degli alimenti ricordati sono anche in grado di aumentare lo stress ossidativo e soprattutto di attivare le risposte infiammatorie dell'organismo, il cui ruolo nel processo dell'aterogenesi è ormai accertato.

I dati raccolti negli ultimi anni hanno tuttavia ridimensionato il ruolo di alcuni di questi fattori dietetici nell'aumentare il rischio cardiovascolare, suggerendo l'esigenza di spostare l'attenzione verso altri componenti della dieta quotidiana. Si è così sviluppato il concetto che sia più l'insufficiente consumo di alimenti ad effetto potenzialmente protettivo (per esempio per la loro azione antinfiammatoria o antiossidante), piuttosto dell'eccessivo consumo di quelli con effetti potenzialmente negativo, ad essere responsabile dell'elevata incidenza delle malattie e della morte su base cardiovascolare nei paesi industrializzati (*Figura 1*). Al tempo stesso si è iniziato a prestare grande attenzione al possibile ruolo del microbiota intestinale, come elemento "intermedio" in grado di modificare gli effetti di specifici componenti dell'alimentazione sull'organismo, sia in senso favorevole e sia in senso sfavorevole, metabolizzando e trasformando alcuni composti tipici degli alimenti di origine animale e vegetale in altri in grado di influenzare il rischio cardiovascolare. In tempi recenti la letteratura ha poi dedicato notevole attenzione al ruolo delle trasformazioni industriali ("processazioni") nel modificare la relazione tra alimenti e malattie degenerative come l'aterosclerosi, e specificamente

agli effetti di salute degli alimenti definiti ultra-processati.

Nei paragrafi successivi di questo articolo verranno brevemente presentate e discusse alcune delle evidenze più recenti su questi temi, con particolare attenzione alle aree di dibattito tuttora aperto o di revisione rispetto alle indicazioni prevalenti fino a qualche anno addietro.

Grassi totali, acidi grassi specifici, colesterolo alimentare

Sono ormai numerose le osservazioni epidemiologiche che suggeriscono come l'apporto totale di grassi con la dieta non rappresenti un determinante rilevante della salute, ed in particolare del rischio cardiovascolare. Nel Women Health Initiative (WHI), per esempio, uno studio randomizzato di intervento condotto su circa 50.000 donne in post-menopausa, la riduzione dei grassi totali della dieta dal 35-37% al 26-28% dell'apporto calorico non ha indotto, nei 6 anni del follow-up, un miglioramento significativo del profilo lipidico, del peso corporeo, della pressione arteriosa, o dell'incidenza degli eventi cardio- e cerebrovascolari e dei tumori (3). Analoghi risultati sono stati osservati in grandi studi osservazionali come EPIC Olanda, lo studio PURE, lo studio di Kuopio, lo studio PREDIMED. La maggior parte degli autori ritiene ormai che il controllo delle calorie totali da grassi abbia un modesto o trascurabile significato in prevenzione cardiovascolare.

Gli effetti dei vari acidi grassi alimentari si sono invece andati chiarendo negli ultimi anni, anche se è emerso con forza il concetto che l'effetto finale del loro consumo sul rischio cardiovascolare è in larga parte influenzato dalla matrice alimentare in cui gli acidi grassi stessi sono contenuti.

Il consumo di acidi grassi insaturi a conformazione *trans* (identificati in etichetta

dalla dizione “grassi vegetali parzialmente idrogenati”) rappresenta un accertato fattore di rischio per le malattie cardiovascolari, probabilmente per la capacità di questi acidi grassi di peggiorare il profilo lipidico, svolgendo al tempo stesso un’azione di tipo proinfiammatorio e di induzione di disfunzione endoteliale. In alcuni Paesi del mondo la riduzione del consumo di acidi grassi *trans*, conseguente all’attivazione di interventi normativi mirati, sembrerebbe essersi effettivamente tradotta in una diminuzione degli eventi cardiovascolari. In Italia l’apporto alimentare di questi acidi grassi è molto contenuto, ed i possibili vantaggi associati alla loro ulteriore riduzione sono quindi probabilmente di ampiezza limitata.

La correlazione tra l’apporto alimentare degli acidi grassi saturi ed il rischio coronarico è invece stata molto indebolita dagli studi più recenti (4). Almeno tre metanalisi non hanno riscontrato effetti significativi associabili al consumo di questi acidi grassi sulla mortalità o la morbilità cardiovascolare, la mortalità per tutte le cause, il rischio di diabete. L’assenza di effetti sfavorevoli significativi associati in particolare al consumo dei grassi saturi della filiera del latte, emersa da molti studi, è confermata dal fatto che i livelli plasmatici degli acidi grassi a catena dispari, tipici di questi alimenti (il nostro organismo, come è noto, non è in grado di sintetizzare o metabolizzare questi acidi grassi) correlano con una *riduzione* significativa del rischio cardiovascolare in numerosi studi di epidemiologia osservazionale. È anche possibile che i diversi acidi grassi saturi svolgano effetti diversi, e forse opposti, sul rischio cardiovascolare (gli acidi grassi a corta catena possiederebbero per esempio proprietà favorevoli); i differenti effetti dei singoli acidi grassi sulla colesterolemia LDL non sembrerebbero invece, al proposito, determinanti (5).

I monoinsaturi, come l’acido oleico, sembrerebbero svolgere effetti protettivi di modesta ed incerta ampiezza, forse in realtà dovuti soprattutto ai polifenoli contenuti nell’olio di oliva extravergine, la fonte alimentare principale dei monoinsaturi nel nostro paese e, più in generale, nel mondo mediterraneo. I dati relativi ai possibili effetti diretti di salute di questi grassi alimentari sono infatti indeboliti dall’osservazione che gli effetti stessi sono nettamente diversi se i monoinsaturi originano da alimenti di origine vegetale (nel qual caso sarebbero protettivi) o animale (nel quale sarebbero invece neutri o sfavorevoli (6). Essendo piuttosto improbabile che queste differenze siano reali (le molecole in gioco sono le stesse) questi dati suggeriscono piuttosto che buona parte degli effetti tradizionalmente attribuiti agli acidi grassi monoinsaturi siano in realtà dovuti ad altri componenti degli alimenti che ne sono ricchi (come i citati polifenoli dell’olio di oliva extravergine).

La letteratura relativa agli effetti cardiovascolari dei polinsaturi delle serie omega-3 ed omega-6 è invece ormai sufficientemente consolidata, e suggerisce che ambedue queste categorie di acidi grassi, la prima mediante effetti probabilmente di prevalente natura antinfiammatoria e la seconda mediante un effetto favorevole sulla colesterolemia LDL, possano contribuire al controllo del rischio cardiovascolare (7, 8). Gli studi di intervento randomizzati condotti con questi acidi grassi hanno in realtà fornito risultati incerti, ma è probabile che ciò sia attribuibile ai dosaggi (non sempre ottimali) impiegati nella maggior parte di questi studi o a criticità metodologiche, come la mancata caratterizzazione dei soggetti arruolati in termini di livelli plasmatici degli acidi grassi oggetto dell’intervento.

Per quanto concerne il colesterolo preformato e presente negli alimenti, gli studi

che ne identificano modesti ma significativi effetti sfavorevoli sul rischio cardiovascolare, e quelli che non rilevano invece alcun effetto di rilievo, appaiono in letteratura in continua alternanza (9). Il colesterolo alimentare, in ogni caso, è un determinante di scarsa rilevanza della colesterolemia, ed è plausibile che almeno alcuni degli effetti osservati in associazione ad elevati apporti di questo composto siano in realtà dovuti ad altre sostanze presenti negli alimenti animali ricchi in colesterolo, metabolizzate dal microbiota intestinale e convertite in composti ad effetto aterogeno.

Carboidrati e zuccheri

La larga maggioranza delle evidenze disponibili suggerisce che il consumo preferenziale di alimenti a basso indice glicemico rappresenti la scelta più efficace, per quanto concerne gli alimenti ricchi in carboidrati e zuccheri, per contribuire al controllo del rischio cardiovascolare (10). Recentemente, alcuni sistemi a punteggio hanno combinato l'indice glicemico degli alimenti con il loro contenuto in fibra, in ingredienti integrali (specie cereali) e con la loro struttura fisica (solida o liquida), osservando così un significativo miglioramento della capacità di predire il loro effetto sul rischio cardiovascolare (11).

Il possibile ruolo dello zucchero da cucina (saccarosio) sul rischio cardiovascolare sembra manifestarsi solamente in associazione a livelli di consumo decisamente elevati, inusuali nel nostro Paese (oltre il 14% delle calorie totali, secondo uno studio USA), e specialmente se lo zucchero stesso è consumato in soluzione acquosa (sotto forma cioè di *soft drink*). Uno studio del GBD focalizzato sui paesi europei suggerisce infatti che il contributo del consumo di *soft drink* alla genesi delle malattie cardiovascolari sia modesto (12).

Sale da cucina

La restrizione aggressiva del sodio alimentare generalmente promossa dalle linee guida internazionali non è completamente supportata dai risultati dagli studi più recenti; crescenti evidenze suggeriscono infatti che tale restrizione, se molto spinta, possa in realtà associarsi ad un aumento degli eventi cardiovascolari e della mortalità per tutte le cause. L'identificazione di possibili meccanismi di questo effetto paradossale (attivazione adrenergica e del sistema renina-angiotensina-aldosterone) conferisce plausibilità biologica a questa ipotesi. La restrizione sodica, inoltre, sembrerebbe migliorare i valori pressori solamente tra i soggetti ipertesi, senza effetti chiari nei soggetti invece normotesi.

Un recentissimo documento, sottoscritto da un autorevole gruppo di esperti, sulla base di queste evidenze, suggerisce di adottare strategie di popolazione finalizzate alla restrizione dell'apporto di sodio solamente quando tale apporto sia in media superiore ai 5 g al giorno (pari a circa 12,5 g di sale) (13). Tale strategia, in tutta evidenza, non prevederebbe alcun intervento sull'apporto di sale con la dieta nel nostro Paese, attualmente attorno a 8,5 g/die negli uomini ed a 7 g/die nelle donne.

Microbiota intestinale

Il microbiota intestinale, che rappresenta com'è noto il complesso della flora batterica ospitata nel nostro intestino, interagisce in vario modo con gli alimenti che consumiamo. Oggi sappiamo per esempio che il microbiota stesso può metabolizzare sostanze contenute nella carne, o nelle uova (la carnitina e la colina) producendo un composto, denominato TMA, che viene successivamente ossidato a livello epatico con produzione di TMAO (14). L'aumento

dei livelli della TMAO, dotata di attività pro-infiammatoria ed aterogena, spiega probabilmente la correlazione, rilevata in molti studi, tra il consumo di carni e di prodotti di origine animale ed il rischio cardiovascolare. È noto che anche alcuni aminoacidi (triptofano, fenilalanina, istidina) possono seguire vie metaboliche simili, ed essere convertiti in composti con effetto sfavorevole sul rischio cardiovascolare, specie se consumati in quantità elevate, che eccedano le capacità di assorbimento del tratto gastrointestinale superiore.

La fibra alimentare, per contro, viene metabolizzata da specifici ceppi batterici con produzione, tra l'altro, di acidi grassi a corta catena (short chain fatty acids, o SCFA), dotati di numerosi effetti metabolici favorevoli (14). Questi acidi grassi, interagendo con specifici recettori cellulari, svolgono una chiara attività antinfiammatoria; sarebbero anche coinvolti nel controllo dei valori pressori e dell'appetito. È ragionevole ipotizzare che almeno parte dell'effetto protettivo delle diete ricche in alimenti vegetali (come frutta e verdura) possa essere dovuto al loro contenuto in fibra alimentare e quindi alla conseguente sintesi di SCFA.

Il ruolo del microbiota nel modificare il rischio cardiovascolare, interagendo con componenti della dieta, può contribuire a spiegare perché gli stessi alimenti possano svolgere, in soggetti diversi, ruoli diversi e talora opposti. La specifica composizione del microbiota, infatti, può per esempio condizionare, a parità di apporto alimentare, una maggiore o minore sintesi sia di derivati ad effetto aterogeno e sia di SCFA.

Alimenti ultra-processati

Negli ultimi anni è emersa in letteratura una crescente attenzione ai possibili effetti di salute dei trattamenti chimico-fisici cui

molti alimenti (specie quelli di origine industriale) vengono sottoposti prima del loro consumo, ed alla loro utilizzazione in formulazioni complesse, arricchite in additivi, aromi, coloranti. Con tale obiettivo è stata in particolare sviluppata una classificazione (denominata NOVA) che differenzia gli alimenti in base al loro livello di processazione, e che colloca nel gruppo definito "ultra-processato" la quasi totalità gli alimenti di origine industriale. Alcuni lavori di epidemiologia osservazionale hanno riscontrato che un consumo crescente di alimenti ultra-processati si associa ad un aumento del rischio di sviluppare diverse patologie, tra cui le malattie cardiovascolari ed alcuni tumori (15).

Il tema è tuttavia tuttora dibattuto. Da un lato la classificazione NOVA non tiene in alcun conto la composizione degli alimenti (e quindi la presenza o l'assenza di nutrienti con riconosciuti effetti di salute). La demonizzazione *tout court* di tutti gli additivi alimentari, inoltre, non ha supporto scientifico. In quasi tutti gli studi pubblicati, poi, le caratteristiche dei soggetti con elevato consumo di alimenti ultra-processati sono sensibilmente differenti (a cominciare dall'età, in genere sensibilmente inferiore) da quelle dei soggetti con bassi consumi di questi alimenti. È pertanto possibile che, almeno in parte, le differenze riscontrate nel rischio di specifiche patologie siano dovute alle caratteristiche dei soggetti (per la presenza di "residual confounders" non noti) più che a quelle degli alimenti da questi soggetti consumati.

Conclusioni

La letteratura scientifica più recente, nel suo complesso, suggerisce quindi soprattutto di aumentare il consumo di alimenti di origine vegetale (frutta, verdura, fonti di fibra alimentare e di acidi grassi

polinsaturi omega-6) e marina (fonti di polinsaturi omega-3). Il consumo di alimenti di origine animale potrà essere calibrato di conseguenza, con l'obiettivo di non eccedere con l'apporto calorico totale e quindi di non sviluppare un eccesso ponderale significativo. Un modello nutrizionale, questo, che può essere ricondotto alla cosiddetta dieta mediterranea, rivista e riconsiderata nei suoi componenti sulla base dei risultati degli studi più recenti.

Se queste indicazioni verranno confermate dai risultati degli studi scientifici dei prossimi anni sarà necessario sottoporre ad una revisione importante, "evidence based", le raccomandazioni, finalizzate alla prevenzione cardiovascolare, da trasmettere alla classe medica ed al pubblico.

Bibliografia

1. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019; 393: 1958-72.
2. Li J, Lee DH, Hu J, Tabung FK, et al. Dietary Inflammatory Potential and Risk of Cardiovascular Disease Among Men and Women in the U.S. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76: 2181-93.
3. 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.
4. Astrup A, Bertram HC, Bonjour JP, et al. WHO draft guidelines on dietary saturated and trans fatty acids: time for a new approach? *BMJ*. 2019; 366: 14137.
5. Praagman J, Beulens JW, Alsema 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: 356-65.
6. Guasch-Ferré M, Zong G, Willett WC, et al. Associations of Monounsaturated Fatty Acids From Plant and Animal Sources With Total and Cause-Specific Mortality in Two US Prospective Cohort Studies. *Circ Res*. 2019; 124: 1266-75.
7. Marangoni F, Agostoni C, Borghi C, et al. Dietary linoleic acid and human health: Focus on cardiovascular and cardiometabolic effects. *Atherosclerosis*. 2020; 292: 90-8.
8. Visioli F, Poli A. Fatty Acids and Cardiovascular Risk. Evidence, Lack of Evidence, and Diligence. *Nutrients*. 2020; 12: 3782.
9. Chen GC, Chen LH, Mossavar-Rahmani Y et al. Dietary cholesterol and egg intake in relation to incident cardiovascular disease and all-cause and cause-specific mortality in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2020; 17: nqaa353.
10. Augustin LS, Kendall CW, Jenkins DJ, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25: 795-815.
11. Fernandez-Lazaro CI, Zazpe I, Santiago S, et al. Association of carbohydrate quality and all-cause mortality in the SUN Project: A prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2020; S0261-5614(20)30572-0.
12. Meier T, Gräfe K, Senn F, et al. Cardiovascular mortality attributable to dietary risk factors in 51 countries in the WHO European Region from 1990 to 2016: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study. *Eur J Epidemiol*. 2019; 34: 37-55.
13. O'Donnell M, Mente A, Alderman MH, et al. Salt and cardiovascular disease: insufficient evidence to recommend low sodium intake. *Eur Heart J*. 2020; 41: 3363-73.
14. Scarmozzino F, Poli A, Visioli F. Microbiota and cardiovascular disease risk: A scoping review. *Pharmacol Res*. 2020; 159: 104952.
15. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, et al. Ultra-processed food consumption is associated with increased risk of all-cause and cardiovascular mortality in the Moli-sani Study. *Am J Clin Nutr*. 2020; 18: nqaa299.