

Rassegna

Il controllo non farmacologico della colesterolemia

RIASSUNTO

Numerose evidenze epidemiologiche documentano che il rischio di eventi cardiovascolari, che è correlato ad alti livelli circolanti di colesterolo totale e soprattutto di colesterolo LDL, può essere ridotto da interventi di tipo dietetico o di stile di vita, in grado di controllare il profilo lipoproteico. In particolare studi di intervento hanno dimostrato che alti livelli di apporto di grassi monoinsaturi e poliinsaturi della serie n-6, la riduzione dell'apporto di grassi saturi e trans, associata al consumo selettivo di carboidrati a basso indice glicemico, fibra e proteine vegetali, combinati con il consumo di alcol a dosi moderate, di fitosteroli, un appropriato controllo del peso e un'adeguata attività fisica sono efficaci nel controllo della colesterolemia LDL e possono migliorare la colesterolemia HDL.

SUMMARY

Non-pharmacologic control of plasma cholesterol levels
Data from a number of epidemiological studies confirm that the risk of cardiovascular events, associated with elevated plasma levels of cholesterol, and especially of LDL cholesterol, may be reduced by dietary and lifestyle habits, aimed to improve the lipid profile. In particular, intervention trials have demonstrated that a high intake of monounsaturated and n-6 polyunsaturated fatty acids, a reduced intake of saturated and trans fats, in association with a selective consumption of low glycemic index carbohydrates, fiber, vegetable proteins, and combines with a moderate alcohol consumption, the use of phytosterols, an adequate weight control and a regular physical activity are effective in the control of LDL cholesterolemia and in the improvement of HDL cholesterolemia.

Introduzione

L'associazione tra i livelli plasmatici della colesterolemia totale, e soprattutto del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (*low density lipoprotein*, LDL), e l'aumento

A. Poli, F. Marangoni

Nutrition Foundation of Italy, Milano

Corrispondenza: dott. Andrea Poli, Nutrition Foundation of Italy, viale Tunisia 38, 20124 Milano
e-mail: poli@nutrition-foundation

G It Diabetol Metab 2009;29:74-82

Pervenuto in Redazione il 02-02-2009
Accettato per la pubblicazione il 17-02-2009

Parole chiave: colesterolo, dieta, prevenzione cardiovascolare, colesterolo LDL, colesterolo HDL, grassi, carboidrati, proteine

Key words: cholesterol, diet, cardiovascular prevention, LDL cholesterol, HDL cholesterol, fats, carbohydrates, proteins

del rischio di eventi coronarici, e più in generale cardiovascolari, è documentata da una ricca serie di studi epidemiologici, condotti in tutte le principali aree del mondo¹. La diminuzione della colesterolemia totale ed LDL, d'altra parte, comporta una riduzione del rischio degli eventi stessi, indipendente dal tipo di intervento adottato (dietetico, chirurgico e soprattutto farmacologico), ma proporzionale all'ampiezza delle variazioni indotte. In generale si ritiene, dalla metanalisi dei trial clinici con farmaci ipolipemizzanti, che a ogni 1% di riduzione della colesterolemia totale o LDL corrisponda una riduzione del rischio vascolare pure dell'1%².

Anche la correlazione tra la dieta e il rischio cardiovascolare, e in particolare tra alcuni componenti della dieta e l'innalzamento della colesterolemia LDL, è stata dimostrata da numerosi studi prospettici³. Dalla metanalisi di 38 trial è emerso in particolare che l'adozione di opportune variazioni dello stile alimentare può essere efficace soprattutto nel ridurre la colesterolemia totale e la colesterolemia LDL, senza apportare significative modifiche al profilo di HDL (*high density lipoprotein*, lipoproteine ad alta densità) e trigliceridi, già dopo 3-24 mesi di dieta⁴.

Anche l'incremento della trigliceridemia e la diminuzione della colesterolemia HDL, negli studi di epidemiologia osservazionale, si associano all'aumento del rischio coronarico e cardiovascolare⁵; le evidenze dai trial di intervento a favore del controllo, farmacologico o non farmacologico, di questi parametri sono tuttavia nettamente meno strutturate.

Ricerche controllate basate su protocolli di intervento nutrizionale e sul cambiamento dello stile di vita hanno poi permesso di evidenziare i fattori che hanno maggiore impatto sull'aumento del rischio. Una valutazione di questi studi rappresenta l'oggetto di questa rassegna, che riprende e aggiorna i dati sviluppati in un documento di consenso, coordinato da NFI (Nutrition Foundation of Italy), che ha visto coinvolti esperti e società scientifiche nazionali⁶.

Grassi della dieta e colesterolemia

I grassi della dieta sono importanti determinanti del profilo lipidico. I risultati di numerosi studi controllati hanno ormai permesso di definire l'impatto dei diversi grassi alimentari sui livelli di colesterolo legato alle lipoproteine LDL e HDL⁷.

A oggi è ormai accertato che i grassi saturi e gli insaturi di tipo *trans* tendono ad aumentare la colesterolemia totale ed LDL, mentre gli acidi grassi polinsaturi n-6 a conformazione *cis*, come l'acido linoleico, posseggono un effetto opposto. Anche i monoinsaturi a conformazione *cis*, come l'acido oleico, tendono a ridurre la colesterolemia totale ed LDL, ma in misura minore rispetto ai polinsaturi della serie n-6.

Per quanto riguarda invece la colesterolemia HDL, essa aumenta in relazione al consumo sia di grassi saturi sia, in misura minore, di acidi grassi monoinsaturi. I grassi insaturi a conformazione *trans* sono invece correlati alla riduzione dello stesso parametro, mentre non è stato riscontrato alcun effetto significativo per i polinsaturi di tipo *cis*^{3,5}.

Tabella 1 Attività fisica e lipidi plasmatici: lo studio HERITAGE⁴¹.

- Soggetti studiati: 200 uomini, di età < 65 anni, sani e sedentari
- Training: 60 sessioni di training aerobico in 21 settimane

	Δ HDL2c	Δ TG	Δ TC/HDLc
Normolipid.	+3%	+2%	-2%
TG alti	+9%	-13%	-4%
HDL basse, TG alti	+18%	-17%	-9%

Acidi grassi saturi

La sostituzione di una parte dei carboidrati della dieta con una quota isocalorica di grassi saturi, contenuti prevalentemente in alimenti di origine animale, come le carni rosse, il burro e i formaggi, ma anche nell'olio di cocco e di palma, comporta l'aumento della colesterolemia totale⁸. In particolare, alti livelli di assunzione di grassi saturi aumentano la colesterolemia associata sia alle LDL sia alle HDL, senza modificare significativamente il rapporto tra le due frazioni lipoproteiche. È tuttavia possibile che le HDL indotte dal consumo di grassi saturi siano meno efficaci, da un punto di vista funzionale (nel cosiddetto "trasporto inverso del colesterolo") rispetto alle HDL native⁹.

In generale diete che contengono meno del 10% delle calorie complessive sotto forma di grassi saturi e che apportano non più di 300 mg di colesterolo al giorno, sono efficaci nella riduzione della colesterolemia LDL. Riducendo ulteriormente la quota di grassi saturi al 7% delle calorie totali, e contenendo l'apporto di colesterolo entro i 200 mg/die, è possibile ottenere una riduzione dei livelli di colesterolo LDL del 9-12%³.

Le più autorevoli linee guida internazionali suggeriscono che il consumo di grassi saturi non contribuisca per più del 7% alle calorie totali⁹; in Italia, secondo le scarse indicazioni disponibili, il contributo medio è invece pari al 10,4%.

Acidi grassi monoinsaturi

I grassi monoinsaturi, e in particolare l'acido oleico, contenuto in concentrazioni elevate soprattutto negli oli d'oliva, di girasole e di colza e nei grassi di origine animale come il lardo, non influenzano in modo significativo la colesterolemia totale. L'effetto neutro dell'acido oleico sulla colesterolemia deriverebbe tuttavia da un contemporaneo aumento dei livelli della colesterolemia HDL e da una modesta riduzione della colesterolemia LDL, con un conseguente miglioramento del rapporto HDL/LDL, inversamente associato al rischio cardiovascolare.

Un simile effetto complessivo dei monoinsaturi sul profilo lipidico potrebbe concorrere a spiegare, secondo alcuni autori, quanto già suggerito da studi epidemiologici e dalle prime osservazioni di Keys negli anni '70, secondo le quali una

Tabella 2 Caratteristiche generali della dieta mediterranea.

- Alto apporto di alimenti di origine vegetale (verdure e ortaggi, legumi e cereali, almeno in parte non raffinati, noci e altri semi);
- Uso dell'olio di oliva quale principale fonte di lipidi nella dieta;
- Consumo di prodotti lattiero-caseari (soprattutto yogurt e formaggio) in quantità piccole o moderate;
- Consumo di carni rosse e pollame in piccole quantità e a bassa frequenza;
- Assunzione di non più di 4 uova/settimana;
- Il consumo di vino in piccola o moderata quantità, durante i pasti;
- Uso preferenziale di prodotti locali e alimenti naturali, non sottoposti a eccessivi processi di trasformazione e consumati rispettando la stagionalità;
- Consumo regolare di frutta fresca a fine pasto; consumo di dolci a base di noci, olio di oliva e zucchero o miele nei soli giorni festivi.

dieta ricca in grassi monoinsaturi, come la dieta mediterranea, si associa a una significativa riduzione del rischio cardiovascolare. Gli studi condotti in Paesi di area anglosassone (dove la fonte dietetica principale di monoinsaturi non è l'olio di oliva, ma piuttosto altri oli o alimenti di origine animale), non confermano tuttavia un effetto protettivo dei monoinsaturi altrettanto evidente. Nel Nurses' Health Study, per esempio, la correlazione tra apporto di monoinsaturi e morbilità per eventi cardiovascolari è assente al primo follow-up e piuttosto blanda al secondo¹⁰. Tale discrepanza potrebbe essere attribuita almeno in parte alla presenza nell'olio extra vergine d'oliva di componenti minori (oltre alla componente lipidica ricca di acido oleico) che contribuirebbero all'effetto protettivo osservato nei Paesi mediterranei.

In ogni caso l'ATP-III (*Adult Treatment Panel III*), nella versione del 2001⁹, suggerisce di aumentare la quota di monoinsaturi nell'ambito di una dieta mirata al controllo della colesterolemia, portandola al 15% dal 10% proposto nella versione precedente. Livelli simili di assunzione di monoinsaturi sono indicati anche da altre linee guida internazionali.

In Italia l'apporto di monoinsaturi con la dieta si aggira intorno al 18-20% delle calorie totali.

Acidi grassi polinsaturi della serie n-6

Gli acidi grassi polinsaturi della serie n-6 (e in particolare l'acido linoleico, presente soprattutto nei vegetali e in alcuni oli di semi come il mais, il girasole, la soia) riducono la colesterolemia di circa 1 mg/dl per ogni incremento dell'1% del loro contenuto nella dieta¹¹. Il loro consumo aumenterebbe l'espressione dei recettori per le lipoproteine LDL a livello epa-

tico, senza influenzare la colesterolemia HDL¹². Conseguentemente, è ridotto il rapporto HDL/LDL¹³.

Nella maggior parte degli studi epidemiologici e in alcuni studi controllati di intervento il consumo di acidi grassi polinsaturi della serie n-6 si associa a una significativa riduzione del rischio di eventi cardiovascolari: nel già citato Nurses' Health Study, il rischio delle donne nel quintile a maggiore consumo di polinsaturi n-6 è ridotto del 30% circa rispetto alle donne del quintile inferiore di consumo (Fig. 1)¹⁴.

Sulla base di questi dati, nel 2001 il documento statunitense ATP-III ha suggerito di portare al 10% delle calorie totali la quota ottimale di polinsaturi totali nella dieta (n-6 più n-3), per il controllo della colesterolemia⁹. Tale quota è comprensiva di circa 2 g (pari all'1% delle calorie totali) di n-3.

Il consumo di grassi polinsaturi nel nostro Paese, secondo recenti lavori, è nettamente inferiore e pari al 3-6% circa delle calorie totali¹⁵.

Acidi grassi polinsaturi della serie n-3

Gli acidi grassi polinsaturi della serie n-3 (od omega 3), sia di origine vegetale (alfa linolenico o ALA, contenuto nelle noci e in alcuni oli) sia di origine marina (EPA e DHA, presenti in concentrazioni elevate nei pesci, soprattutto dei mari freddi), modulano soprattutto la concentrazione plasmatica delle lipoproteine ricche in trigliceridi (VLDL), riducendone la sintesi e la secrezione epatica¹⁶. La conseguente diminuzione della trigliceridemia è più marcata in presenza di ipertrigliceridemia basale, e talora può essere accompagnata da un modesto aumento della colesterolemia LDL¹⁷.

Gli n-3 contenuti nell'olio di pesce si sono rivelati efficaci sulla colesterolemia HDL solo in alcuni studi, nei quali si è osservato un aumento delle HDL₂, più grandi e ricche di colesterolo, e una riduzione, invece, delle HDL₃¹⁸. In genere si ritiene che il loro effetto complessivo sui livelli del colesterolo HDL sia trascurabile.

Secondo la maggior parte dei dati disponibili sarebbero ugualmente trascurabili gli effetti degli n-3 sulla colesterolemia totale ed LDL. Tuttavia alcune evidenze indicano che la supplementazione con EPA e DHA porti alla formazione di LDL più grandi (e quindi meno aterogene), associata forse alla riduzione dell'attività della CETP (*cholesteryl ester transfer protein*)¹⁹.

Acidi grassi insaturi a conformazione trans

Gli acidi grassi insaturi *trans*, contenuti in quantità limitate (inferiori al 5% dei grassi totali) nel latte e nei derivati e nelle carni dei ruminanti, sono invece presenti in concentrazioni elevate nei "grassi vegetali parzialmente idrogenati" di origine industriale. Essi si formano durante i trattamenti di solidificazione degli oli effettuati per produrre le margarine di vecchia generazione (le tecniche di preparazione delle margarine più recenti non portano invece alla produzione di questi acidi grassi).

Gli acidi grassi *trans* di origine industriale aumentano la colesterolemia totale ed LDL, e riducono i livelli plasmatici del

colesterolo HDL, peggiorando quindi il rapporto tra queste due frazioni¹⁹.

Da un punto di vista quantitativo si stima che a un aumento dell'1% del consumo di acidi grassi *trans* in sostituzione isocalorica di carboidrati complessi corrisponda un aumento di 1,2 mg/dl della colesterolemia LDL e a una riduzione di 0,6 mg/dl della colesterolemia HDL. In particolare tali effetti sembrano dipendere da un'azione inibitoria nei riguardi di recettori nucleari che controllano la trascrizione dei geni codificanti per una serie di apolipoproteine e attività enzimatiche (come le lipasi) importanti nel controllo del metabolismo lipidico, i PPAR-alfa²⁰.

Le evidenze degli studi prospettici indicano che un elevato consumo di *trans* di origine industriale si associa a un aumento del rischio cardiovascolare. Nel Nurses' Health Study, le donne nel quintile a maggiore consumo di tali acidi grassi sono risultate esposte a un aumento del rischio del 50% nel primo follow-up e del 33% nel follow-up successivo²¹.

La maggior parte delle margarine moderne (riconoscibili perché soffici e spalmabili) è, come si ricordava, a basso tenore di *trans*, a differenza di quelle di più vecchia generazione che ne contenevano fino al 40%; grassi ricchi di *trans* trovano tuttavia ancora impiego in molte preparazioni dolciarie e in prodotti da forno di bassa qualità, a causa della loro stabilità, delle caratteristiche tecnologiche e non da ultimo per il costo contenuto.

L'American Heart Association raccomanda che l'apporto totale di *trans* non ecceda l'1% dell'apporto calorico totale, pari a un consumo di circa 2-2,5 grammi al giorno.

Colesterolo alimentare e colesterolemia

Il colesterolo è contenuto solo in cibi di origine animale, soprattutto nelle cervella e nelle frattaglie, nelle uova, nei crostacei, ma anche in misura minore in tutte le altre carni, nel burro e nei formaggi. Fonti di colesterolo sono anche gli alimenti trasformati nei quali, per esempio, sono presenti come ingredienti latte o uova.

La capacità del colesterolo alimentare di incrementare la colesterolemia LDL sembra limitata rispetto a quella dei grassi saturi, o degli insaturi a conformazione *trans*⁵. Una metanalisi di 395 studi, condotti al fine di verificare le variazioni del colesterolo plasmatico in risposta alle variazioni dietetiche, ha evidenziato che la riduzione di 200 mg/die dell'apporto di colesterolo alimentare comporta una riduzione media della colesterolemia totale di 5,0 mg/dl, e della colesterolemia LDL di 3,8 mg/dl⁷. I pazienti con iperlipoproteinemica mista (con aumento, quindi, sia della colesterolemia sia della trigliceridemia) sembrano essere più sensibili all'introduzione di colesterolo con gli alimenti rispetto ai pazienti con ipercolesterolemia isolata.

Nei soggetti insulinino-resistenti il colesterolo LDL sembra aumentare in misura meno marcata in risposta a un'alimentazione ricca in uova (e quindi di colesterolo) rispetto a soggetti non insulinino-resistenti, probabilmente a causa del ridot-

to assorbimento alimentare del colesterolo in questo tipo di pazienti, che si configurano quindi essenzialmente come dei "sintetizzatori" di colesterolo²², ma l'osservazione non è univoca.

La stima dell'effetto del colesterolo alimentare sui livelli del colesterolo plasmatico è resa difficile da diversi fattori: l'estrema variabilità individuale (dal 30% all'80% circa) della quota d'assorbimento del colesterolo alimentare, e il contributo (1 g/die circa), non modificabile, del colesterolo di origine biliare.

Le linee guida statunitensi dell'AHA raccomandano, prudentialmente, di limitarne l'assunzione a livelli inferiori a 300 mg/die nella popolazione generale e inferiori a 200 mg/die negli ipercolesterolemici, nei diabetici e nei pazienti con patologie cardiovascolari pregresse. Altri Paesi, come il Canada, che pure raccomandano di ridurre i grassi saturi al di sotto del 10% dell'apporto energetico totale, non indicano invece un limite per l'assunzione giornaliera di colesterolo. Moderare l'apporto totale giornaliero di colesterolo alimentare pare tuttavia sensato, pur tenendo conto che alcuni alimenti ricchi di colesterolo (come le uova) hanno significative valenze nutrizionali.

Carboidrati

L'aumento dell'apporto alimentare di carboidrati, in sostituzione di una quota isocalorica di grassi saturi e *trans* (ma non di mono- o polinsaturi), si associa a una riduzione della colesterolemia totale ed LDL. Tuttavia tale modificazione dietetica può indurre anche un aumento della trigliceridemia, della presenza nel plasma delle cosiddette lipoproteine LDL "piccole e dense", particolarmente aterogene, e una riduzione della colesterolemia HDL^{5,23}.

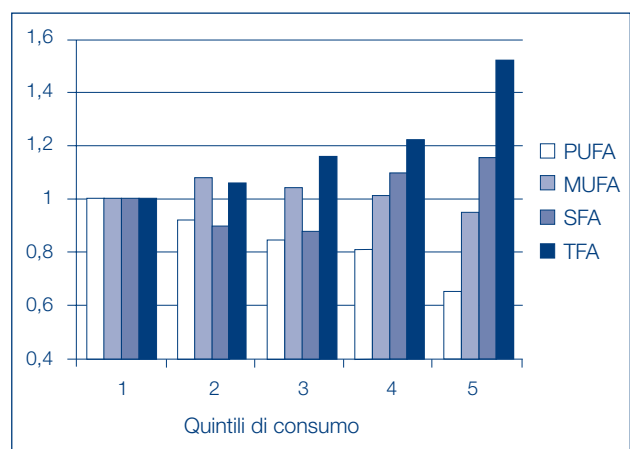


Figura 1 Rischio relativo di incorrere in eventi coronarici in relazione ai quintili di consumo dei differenti acidi grassi nel Nurses' Health Study. PUFA: acidi grassi polinsaturi; MUFA: acidi grassi monoinsaturi; SFA: acidi grassi saturi; TFA: acidi grassi insaturi a conformazione *trans*.

Numerose evidenze suggeriscono in realtà che gli effetti sul metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine siano diversi per i mono-disaccaridi e per i polisaccaridi. Alti livelli di assunzione di saccarosio, per esempio, sembrano indurre una riduzione del colesterolo HDL (perché l'arricchimento in trigliceridi delle particelle HDL porta a un aumento del loro catabolismo), e un contemporaneo aumento della concentrazione dei trigliceridi plasmatici, in assenza di effetti rilevanti sulla colesterolemia LDL²⁴.

Attualmente, tuttavia, sono l'indice glicemico o il carico glicemico (IG o GL) di un alimento i parametri funzionali di maggiore interesse dei carboidrati alimentari e degli alimenti che ne sono ricchi²⁵. È infatti noto che la riduzione della glicemia postprandiale e dell'insulinemia associata al consumo di alimenti a basso IG migliora l'insulino-sensibilità e riduce la sintesi epatica dei trigliceridi e la loro secrezione, determinando una più bassa concentrazione di lipoproteine ricche in trigliceridi e contemporaneamente un incremento della colesterolemia HDL²⁶.

Diversi studi hanno dimostrato che la sostituzione dei grassi saturi della dieta con alimenti ricchi in carboidrati (amidi), prevalentemente a basso indice glicemico, non comporta né l'incremento della trigliceridemia né la riduzione della colesterolemia HDL che normalmente si osservano invece quando si utilizzano diete a elevato contenuto in carboidrati ad alto IG²⁷.

Inoltre due studi di tipo osservazionale-retrospettivo^{28,29} hanno dimostrato che la colesterolemia HDL è inversamente correlata con l'IG medio della dieta abituale. Diete a basso IG (spesso ricche anche in fibre solubili) si sono poi dimostrate in grado, secondo una recente revisione sistematica della letteratura, di svolgere un effetto ipocolesterolemizzante modesto, ma riproducibile.

Le linee guida internazionali suggeriscono che i carboidrati totali rappresentino il 50-60% delle calorie complessive: i carboidrati semplici non dovrebbero eccedere il 10% dell'apporto calorico giornaliero.

Fibra alimentare

Studi osservazionali e revisioni sistematiche della letteratura mostrano che un apporto elevato di fibra con la dieta è associato a una significativa riduzione del rischio cardiovascolare; trial clinici controllati hanno confermato gli effetti positivi della fibra sul profilo lipidico e in particolare sulla colesterolemia totale ed LDL e sui trigliceridi³. Tale efficacia sembra maggiore per le fibre solubili o formanti gel (pectine, gomme, beta-glucani, mucillagini e le rimanenti emicellulose), le cui principali fonti alimentari sono alcuni cereali come l'avena e l'orzo (e i prodotti da essi derivati) e i legumi.

L'assunzione di 5-10 g/die di fibre solubili come i β -glucani, i glucomannani, il guar e lo psyllium induce in particolare una riduzione della colesterolemia LDL di circa il 5%⁹.

Una rassegna della Cochrane Collaboration³⁰ ha recentemente analizzato, nello specifico, i trial randomizzati controllati che hanno studiato gli effetti dei cereali integrali (che

sono, come si ricordava, la fonte principale di fibra solubile) sui fattori lipidici di rischio cardiovascolare. Otto studi, in particolare, esaminavano gli effetti dell'avena e dei suoi derivati sul profilo lipidico, dimostrando chiaramente l'efficacia degli alimenti integrali contenenti questo tipo di cereale nella riduzione della colesterolemia LDL. Nessuna variazione è stata invece osservata per quanto riguarda i livelli della trigliceridemia o della colesterolemia HDL. Le fibre agiscono riducendo l'assorbimento del colesterolo a livello dell'ileo e aumentandone l'escrezione fecale; lo psyllium interromperebbe parzialmente il circolo enteroepatico dei sali biliari.

Le più recenti linee guida internazionali⁹ suggeriscono di aumentare il consumo di cibi contenenti fibra con l'obiettivo di portare l'assunzione giornaliera a 30 grammi/die.

Effetti di altri macro- e micronutrienti sulla colesterolemia

Le *proteine alimentari* influenzano solo modestamente la colesterolemia⁵. Nello studio OmniHeart la sostituzione dei carboidrati con proteine vegetali si accompagnava a una modesta, ma significativa riduzione della colesterolemia totale ed LDL e della trigliceridemia³¹.

Tra gli altri componenti dell'alimentazione, pochi sembrano svolgere un effetto discernibile sul profilo lipoproteico.

I consumatori di dosi moderate di *alcol* (etanolo) presentano in genere livelli della colesterolemia HDL significativamente aumentati rispetto a quelli rilevati nei soggetti astemi. Si ricorda che un consumo viene definito moderato quando non eccede i 30-40 g/die di alcol nell'uomo, e i 15-25 g/die nella donna. L'effetto sembra dovuto a un'azione diretta dell'alcol sulla sintesi di apo A-I, la principale apolipoproteina delle HDL³².

Un consumo eccessivo di alcol può peggiorare il profilo lipidico in alcuni soggetti ipertrigliceridemici, ma in genere l'effetto di dosi moderate di alcol sulla trigliceridemia non è significativo³³.

Alcuni dati suggerirebbero un possibile effetto favorevole dell'*aglio* sulla colesterolemia totale ed LDL. Gli studi più recenti, tuttavia, condotti secondo protocolli controllati e in doppio cieco, sono risultati negativi^{34,35}.

Variazioni del peso corporeo e colesterolemia

I pazienti obesi, e specialmente i pazienti portatori di adiposità addominale, presentano in genere alterazioni del profilo lipidico, e specificamente ridotti valori della colesterolemia HDL e ipertrigliceridemia. L'obesità addominale e le anomalie del profilo lipidico prima descritte (trigliceridi plasmatici elevati, bassi valori del colesterolo HDL) si associano inoltre all'iperglicemia e all'ipertensione arteriosa nel quadro clinico della sindrome metabolica che comporterebbe, secondo

numerosi studi, un aumento significativo del rischio cardiovascolare.

Gli studi che hanno valutato gli effetti della riduzione del peso sulla colesterolemia totale o sul profilo lipidico indicano che il calo ponderale si associa a una riduzione significativa, anche se spesso modesta in termini assoluti, della colesterolemia totale ed LDL. L'effetto sulla trigliceridemia è in genere di maggiore ampiezza, mentre la colesterolemia HDL varia in modo più complesso³⁶.

Secondo una recente metanalisi, la colesterolemia LDL si riduceva di 8,8 mg/dl in soggetti francamente obesi in cui il peso corporeo si era ridotto di 10 kg³⁷.

Gli effetti del calo ponderale sulla colesterolemia LDL non sono tuttavia costanti in letteratura: nello Swedish Obese Subjects (SOS) Study, per esempio, soggetti sottoposti a un intervento di chirurgia bariatrica, che avevano perso dopo l'intervento in media il 33% della massa corporea basale, presentavano una diminuzione della trigliceridemia e un incremento della colesterolemia HDL, senza effetti di rilievo sulla colesterolemia totale³⁸.

Il ruolo dell'attività fisica nel controllo della colesterolemia

L'inattività fisica si associa a livelli sfavorevoli di molti fattori di rischio cardiovascolare: dal profilo lipidico plasmatico (specie la colesterolemia HDL e la trigliceridemia), al sovrappeso, ai valori della pressione arteriosa³⁹. La colesterolemia HDL è mediamente più elevata del 9-50% tra i soggetti attivi rispetto ai sedentari; la trigliceridemia è invece più bassa del 19-50%⁴⁰. Soggetti sedentari che si sottopongono a un programma di training mostrano un aumento della colesterolemia HDL, e una riduzione della trigliceridemia, tanto maggiore quanto più i valori basali sono alterati⁴¹ (Tab. 1).

Le variazioni della colesterolemia totale ed LDL sono invece minori e in molti studi perdono significatività, in analisi multivariata, quando si tenga conto delle differenze nello stile di vita dei soggetti sedentari e fisicamente attivi (alimentazione, fumo, consumo di alcolici).

Secondo la maggioranza degli studi osservazionali è necessario superare una soglia minima per ottenere modificazioni significative della concentrazione dei lipidi plasmatici. Questo "valore soglia" varia, nei diversi studi, fra le 700 e le 2000 kcal/settimana (equivalenti a circa 11-32 km/settimana percorsi di cammino veloce o di corsa).

Un dispendio energetico complessivo di 1500-2200 kcal/sett (equivalenti a circa 24-32 km settimanali di cammino veloce o di corsa), indurrebbe in particolare un aumento di 3,5-6 mg/dl della colesterolemia HDL e una riduzione della trigliceridemia di 7-20 mg/dl. Benefici più ampi (un ulteriore incremento di 3 mg/dl della colesterolemia HDL e un'ulteriore riduzione di 3-8 mg/dl della trigliceridemia) si otterrebbero superando le 3000 kcal/sett⁴².

Qualunque livello di attività fisica, in soggetti inizialmente del tutto sedentari, sembra comunque indurre una modificazione favorevole del rischio cardiovascolare⁴³.

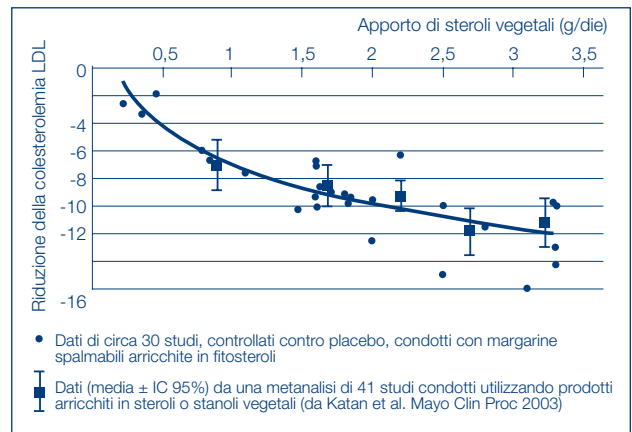


Figura 2 Relazione dose-risposta tra l'apporto di fitosteroli in alimenti a matrice lipidica e la riduzione della colesterolemia.

Integrazioni alimentari che potenziano l'azione ipocolesterolemizzante della dieta

Gli interventi sulla quota lipidica e sugli altri macronutrienti della dieta inducono, mediamente, un calo della colesterolemia totale ed LDL in genere dell'ordine del 5-10%. Questo calo è inferiore nelle ipercolesterolemie a marcata componente genetica, e maggiore, invece, nelle forme sporadiche, specie quando l'alimentazione pre-dieta è caratterizzata da gravi squilibri.

Qualora il risultato ottenuto con la correzione dietetica non sia sufficiente, è possibile utilizzare alimenti integrati con composti specifici in grado di potenziare l'azione di riduzione della colesterolemia della dieta (essenzialmente, i fitosteroli o le proteine della soia).

Tali interventi, è opportuno ricordarlo, non sono in alcun modo "alternativi" al riequilibrio dietetico prima descritto, che deve essere continuato anche durante la loro assunzione. È anche importante che il pubblico non li percepisca come possibili "scorciatoie", per evitare di modificare le proprie abitudini alimentari.

Il consumo di questi alimenti arricchiti deve essere mantenuto nel tempo per prevenire il ritorno della colesterolemia ai valori di partenza.

Prodotti arricchiti in fitosteroli e controllo della colesterolemia

I fitosteroli sono molecole strutturalmente simili al colesterolo, presenti negli oli vegetali e, in quantità inferiori, nelle verdure e nella frutta fresca, nelle castagne, nei cereali, nei legumi. Nei Paesi centroeuropei e scandinavi l'apporto alimentare giornaliero di fitosteroli è pari, in genere, a 250-300 mg giornalieri; nei Paesi mediterranei i valori corrispondenti

sono probabilmente più elevati, e raggiungono i 500-600 mg/die⁴⁴.

L'assorbimento dei fitosteroli, nell'uomo, è molto inferiore rispetto a quello del colesterolo (0,02-3,5% vs 35-70%); nonostante il loro assorbimento iniziale sia significativo, essi vengono infatti quasi completamente riespuli nel lume intestinale per l'intervento di trasportatori specifici di membrana. I livelli plasmatici dei fitosteroli, nell'uomo, sono conseguentemente molto bassi, e dell'ordine di 1-2 mg/dl⁴⁵.

I fitosteroli interferiscono nella formazione e nel trasporto micellare dell'emulsione del colesterolo stesso con la bile proveniente dal fegato: l'effetto finale di questa interferenza è una riduzione dell'assorbimento del colesterolo (sia alimentare sia biliare) e quindi della colesterolemia, specialmente della colesterolemia LDL⁴⁶. La riduzione della colesterolemia LDL aumenta al crescere della dose di fitosteroli consumata, tra 0,7 e 2,5 g/die; oltre tale livello non si osserva un ulteriore significativo aumento dell'azione ipocolesterolemizzante e l'impiego di questi dosaggi è pertanto probabilmente inutile (Fig. 2)⁴⁷. L'effetto ipocolesterolemizzante dei fitosteroli, che si manifesta in genere dopo tre settimane di consumo, si mantiene nel tempo se il consumo stesso è regolare.

Il loro effetto sul profilo lipidico è additivo a quello delle diete ipolipemizzanti, e si osserva anche in soggetti trattati con statine e/o fibrati. Nel caso delle statine si osserva un'ulteriore riduzione dell'8-10% della colesterolemia LDL, superiore a quella ottenibile raddoppiando il dosaggio della statina stessa. È noto che i livelli plasmatici di β -carotene, per motivi a tutt'oggi non del tutto chiariti, si riducono del 7-17% tra i soggetti che consumano regolarmente fitosteroli, anche dopo aver tenuto conto della riduzione della colesterolemia LDL, che rappresenta il carrier fisiologico nel plasma del β -carotene e in genere delle molecole lipofile. Questo calo, di incerto significato pratico, può essere controllato aumentando l'apporto di vegetali freschi colorati, come suggeriscono le indicazioni d'uso dei prodotti in commercio. Al di là di questa riduzione del β -carotene, l'uso regolare di prodotti arricchiti di fitosteroli non sembra indurre effetti collaterali di rilievo⁴⁸. Sulla base delle informazioni disponibili appaiono quindi condivisibili le già citate linee guida NCEP ATP-III pubblicate nel 2001⁹, che suggeriscono l'assunzione giornaliera di 2 g di fitosteroli/fitostanoli per incrementare la riduzione della colesterolemia LDL qualora il controllo dietetico della stessa non sia sufficiente. Indicazioni simili sono state incorporate nelle linee guida australiane per il controllo dei lipidi e nelle linee guida della Società Medica Finlandese del 2004.

La dieta mediterranea e il controllo della colesterolemia

Le modificazioni dietetiche più efficaci nel ridurre la colesterolemia, sintetizzate in questo documento, fanno parte (seppure con alcune significative eccezioni) del classico modello della *dieta mediterranea* (Tab. 2). Va peraltro ricordato che tale modello, attualmente, è caratterizzato da un'elevata variabilità da regione a regione.

Gli effetti della dieta mediterranea sul profilo lipidico sono in genere moderati, ma significativi e comprendono una riduzione del colesterolo totale e della colesterolemia LDL, della trigliceridemia, dell'ApoB e un incremento della colesterolemia HDL; essi si associano a un aumento della capacità antiossidante plasmatica totale, a una riduzione dell'insulino-resistenza e della frequenza della sindrome metabolica, cui conseguono un miglioramento della funzione endoteliale e una riduzione del rischio cardiovascolare che non è spiegato, almeno in modo completo, dagli effetti della dieta stessa sul profilo lipidico⁴⁹.

Una recente rassegna sistematica degli studi condotti sul ruolo protettivo della dieta mediterranea⁵⁰ ha tuttavia mostrato come la maggior parte degli studi disponibili sia di tipo osservazionale, o costituita da rassegne non strutturate o non sistematiche, e ha concluso che gli effetti positivi sul rischio cardiovascolare osservati nella maggior parte di questi studi vanno quindi confermati da altri dati, raccolti in protocolli più ampi e meglio controllati, per poter trarre conclusioni definitive.

Non è quindi attualmente possibile decidere se la dieta mediterranea vada considerata l'approccio nutrizionale ottimale per la prevenzione dell'aterosclerosi e delle sue complicanze; certamente l'efficacia ipocolesterolemizzante della dieta mediterranea stessa può essere aumentata, quando opportuno, allineando i livelli di consumo di specifici nutrienti a quanto suggerito dalle linee guida internazionali. Non va infatti trascurato che anche nei Paesi dell'area mediterranea valori crescenti della colesterolemia totale ed LDL si associano a un crescente rischio coronarico.

In conclusione, il modello mediterraneo può rappresentare nel nostro Paese la base per la strategia di popolazione; in casi specifici (strategia individuale) i suoi effetti sulla colesterolemia totale ed LDL possono essere aumentati mediante modificazioni della quota lipidica o mediante integrazioni specifiche.

Conflitto di interessi

Nessuno.

Bibliografia

1. Grundy SM. *Cholesterol and coronary heart disease. Future directions.* JAMA 1990;264:3053-9.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.* Lancet 2005;366:1267-78.
3. Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JA, Champagne CM et al. *The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease.* J Am Diet Assoc 2008;108:287-331.
4. Brunner EJ, Rees K, Ward K, Burke M, Thorogood M. *Dietary advice for reducing cardiovascular risk.* Cochrane Database Syst Rev 2007;17:CD002128.

5. Massé J. *Triglycerides, high-density lipoproteins and the Framingham Heart Study*. Am J Cardiol 1993;72:371.
6. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A et al. *Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18:S1-16.
7. Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R. *Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies*. Br Med J 1997;314:112-7.
8. Nicholls SJ, Lundman P, Harmer JA, Cutri B, Griffiths KA, Rye KA et al. *Consumption of saturated fat impairs the anti-inflammatory properties of high-density lipoproteins and endothelial function*. J Am Coll Cardiol 2006;48:715-20.
9. NCEP expert panel. *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) (Adult Treatment Panel III)*. JAMA 2001;285:2486-97.
10. Tanasescu M, Cho E, Manson JE, Hu FB. *Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes*. Am J Clin Nutr 2004;79:999-1005.
11. Denke MA. *Dietary fats, fatty acids, and their effects on lipoproteins*. Curr Atheroscler Rep 2006;8:466-71.
12. Fernandez ML, West KL. *Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids*. J Nutr 2005;135:2075-8.
13. Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A. *Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus*. Cochrane Database Syst Rev 2008;23:CD003205.
14. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA et al. *Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women*. N Engl J Med 1997;337:1491-9.
15. Sofi F, Innocenti G, Dini C, Masi L, Battistini NC, Brandi ML et al. *Low adherence of a clinically healthy Italian population to nutritional recommendations for primary prevention of chronic diseases*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006;16:436-44.
16. Hartweg J, Farmer AJ, Perera R, Holman RR, Neil HA. *Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipoproteins and other emerging lipid cardiovascular risk markers in patients with type 2 diabetes*. Diabetologia 2007;50:1593-602.
17. Connor WE, De Francesco CA, Connor SL. *N-3 fatty acids from fish oil. Effects on plasma lipoproteins and hypertriglyceridemic patients*. Ann N Y Acad Sci 1993;683:16-34.
18. Harris WS. *N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies*. Am J Clin Nutr 1997;65:1645S-54S.
19. Zock PL, Mensink RP. *Dietary trans-fatty acids and serum lipoproteins in humans*. Curr Opin Lipidol 1996;7:34-7.
20. Mozaffarian D. *Trans fatty acids – effects on systemic inflammation and endothelial function*. Atheroscler Suppl 2006;7:29-32.
21. 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;161:672-9.
22. Knopp RH, Retzlaff B, Fish B, Walden C, Wallick S, Anderson M et al. *Effects of insulin resistance and obesity on lipoproteins and sensitivity to egg feeding*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:1437-43.
23. Kelly S, Frost G, Whittaker V, Summerbell C. *Low glycaemic index diets for coronary heart disease*. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3.
24. Suter PM. *Carbohydrates and dietary fiber*. Handb Exp Pharmacol 2005;170:231-61.
25. Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A et al. *Glycemic index: overview of implications in health and disease*. Am J Clin Nutr 2002;76:266S-73S.
26. Riccardi G, Rivellese AA. *Dietary treatment of the metabolic syndrome – the optimal diet*. Br J Nutr 2000;83:S143-8.
27. Pelkman CL. *Effects of the glycemic index of foods on serum concentrations of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides*. Curr Atheroscler Rep 2001;3:456-61.
28. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE et al. *Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women*. Am J Clin Nutr 2001;73:560-6.
29. Ford ES, Liu S. *Glycemic index and serum high-density lipoprotein cholesterol concentration among us adults*. Arch Intern Med 2001;161:572-6.
30. Priebe MG, Vonk RJ, de Vos R, van Binsbergen JJ. *Whole grain foods for the prevention of type 2 diabetes mellitus*. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1.
31. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER 3rd et al.; OmniHeart Collaborative Research Group. *Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial*. JAMA 2005;294:2455-64.
32. Sesso HD. *Alcohol and cardiovascular health: recent findings*. Am J Cardiovasc Drugs 2001;1:167-72.
33. Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, Brown ED, Campbell WS, Taylor PR. *Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial*. JAMA 2002;287:2559-62.
34. Rahman K, Lowe GM. *Garlic and cardiovascular disease: a critical review*. J Nutr 2006;136:736S-40S.
35. Gardner CD, Lawson LD, Block E, Chatterjee LM, Kiazand A, Balise RR et al. *Effect of raw garlic vs commercial garlic supplements on plasma lipid concentrations in adults with moderate hypercholesterolemia: a randomized clinical trial*. Arch Intern Med 2007;167:346-53.
36. Miller WM, Nori-Janosz KE, Lillystone M, Yanez J, McCullough PA. *Obesity and lipids*. Curr Cardiol Rep 2005;7:465-70.
37. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ et al. *Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Arch Intern Med 2006;166:285-93.
38. Klein S, Burke L, Bray G, Blair S, Allison D, Pi-Sunyer X et al. *Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism*. Circulation 2004;110:2952-67.
39. Myers J. *Exercise and cardiovascular health*. Circulation 2003;107:e2-5.
40. Durstine JL, Granjean PW, Davis PG, Ferguson MA, Alderson NL, DuBose KD. *Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise. A quantitative analysis*. Sports Med 2001;31:1033-62.
41. Couillard C, Després JP, Lamarche B, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS et al. *Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:1226-32.
42. Kokkinos P, Holland J, Narayan P, Collieran JA, Dotson CO, Papademetriou V. *Miles run per week and high density lipopro-*

- tein cholesterol levels in healthy middle aged men: a dose-response relationship.* Arch Intern Med 1995;155:415-20.
43. Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. *Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2008;15:239-46.
 44. Plat J, Mensink RP. *Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects.* Am J Cardiol 2005;96:15D-22D.
 45. de Jong A, Plat J, Mensink RP. *Metabolic effects of plant sterols and stanols.* J Nutr Biochem 2003;14:362-9.
 46. Ostlund RE Jr. *Phytosterols and cholesterol metabolism.* Curr Opin Lipidol 2004;15:37-41.
 47. Lea LJ, Hepburn PA. *Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 9: Results of a European post-launch monitoring programme.* Food and Chemical Toxicology 2006;44:1213-22.
 48. Di Benedetto R, Giammarioli S, Masella R, Aureli P. *Efficacia e sicurezza d'uso degli alimenti contenenti fitosteroli.* Rapporti ISTISAN 07/56
 49. de Lorgeril M, Salen P. *The Mediterranean-style diet for the prevention of cardiovascular diseases.* Public Health Nutr 2006;9:118-23.
 50. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. *Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review.* Nutr Rev 2006;64:S27-47.