

I T E M S

I T E M I D E L L A N U T R I Z I O N E



# Alterazioni metaboliche lipidiche

Prevenzione multifattoriale  
dell'arteriosclerosi e controllo  
delle dislipidemie

A cura di

Alberto Notarbartolo

*Professore Ordinario. Direttore Dipartimento di Medicina  
Clinica e Patologie Emergenti. Cattedra di Medicina Interna  
Università degli Studi di Palermo*

Con la collaborazione di

Maurizio Averna, Carlo Maria Barbagallo, Vittorio Bottazzi,  
Angelo Cefalù, Silvia Decarlis, Lorena Fusaro, Ermanno  
Lanzola, Alberto Lombardi, Davide Noto, Francesco Polizzi,  
Enrica Riva, Gabriele Scalisi, Jacopo Tagliabue, Carlo Vergani

DANONE

ISTITUTO DANONE

## MOTIVAZIONI E OBIETTIVI

**D**anone è una società multinazionale operante nel settore alimentare. La sua “mission” istituzionale è quella di migliorare l'alimentazione umana, sia con prodotti di alta qualità ed elevato valore nutrizionale, sia con iniziative di ricerca e di divulgazione scientifica. In quest'ottica ha deciso di destinare risorse alla ricerca e alla cultura della nutrizione, dando vita all'Istituto Danone.

---

### L'ISTITUTO DANONE SI PREFIGGE DI:

- Incoraggiare la ricerca scientifica sul rapporto tra alimentazione e salute
- Promuovere una corretta educazione alimentare
- Diffondere i risultati della ricerca nutrizionale presso gli operatori della salute e dell'educazione alimentare
- Costituire un anello di giunzione tra il mondo scientifico e gli operatori della salute e dell'educazione alimentare

### GLI OBIETTIVI DELL'ISTITUTO DANONE SONO QUINDI:

- Conoscere** – attraverso la promozione di ricerche, proprie o di terzi, nel settore nutrizionale
- Far conoscere** – attraverso attività editoriali e congressuali mirate a diffondere la cultura della nutrizione

---

Per adempiere a questa missione, l'Istituto Danone si avvale di un Comitato Scientifico che rappresenta l'elemento propositivo, la fonte delle conoscenze e il garante della scientificità di tutte le attività dell'Istituto stesso. A far parte di questo Comitato sono stati chiamati, tra i massimi esperti nazionali dei vari settori della nutrizione umana, i professori Marcello Giovannini (Presidente), Ermanno Lanzola e Carlo Vergani (Vicepresidenti), Vittorio Bottazzi, Michele O. Carruba, Alberto Notarbartolo, Gianfranco Piva, Pierpaolo Resmini ed Enrica Riva.

# I T E M S

## I T E M I D E L L A N U T R I Z I O N E

### Alterazioni metaboliche lipidiche

#### Prevenzione multifattoriale dell'arteriosclerosi e controllo delle dislipidemie

A cura di

**Alberto Notarbartolo**

*Professore Ordinario. Direttore Dipartimento di Medicina  
Clinica e Patologie Emergenti. Cattedra di Medicina Interna  
Università degli Studi di Palermo*

Con la collaborazione di

**Maurizio Averna**

*Professore Associato di Medicina Interna  
Università degli Studi di Palermo*

**Carlo Maria Barbagallo**

*Ricercatore Cattedra di Medicina Interna  
Università degli Studi di Palermo*

**Vittorio Bottazzi**

*Direttore Istituto di Microbiologia  
e Centro Ricerche Biotecnologiche  
Università Cattolica  
di Piacenza e Cremona*

**Angelo Cefalù**

*Dottorando di Ricerca  
Cattedra di Medicina Interna  
Università degli Studi di Palermo*

**Silvia Decarlis**

*Specialista in Pediatria  
Clinica Pediatrica  
Ospedale San Paolo  
Università degli Studi di Milano*

**Lorena Fusaro**

*Specialista in Geriatria  
Cattedra di Gerontologia e Geriatria  
Università degli Studi di Milano*

**Ermanno Lanzola**

*Già Direttore del Centro Ricerche  
sulla Nutrizione Umana e la Dietetica  
Università degli Studi di Pavia*

**Alberto Lombardi**

*Specialista in Geriatria  
Cattedra di Gerontologia e Geriatria  
Università degli Studi di Milano*

**Davide Noto**

*Assistente Divisione di Medicina Interna  
Dottorando di Ricerca  
Cattedra di Medicina Interna  
Università degli Studi di Palermo*

**Francesco Polizzi**

*Assistente Divisione di Medicina Interna  
Dottorando di Ricerca  
Cattedra di Medicina Interna  
Università degli Studi di Palermo*

**Enrica Riva**

*Direttore Cattedra di Neonatologia  
e Patologia Neonatale  
Ospedale San Paolo  
Università degli Studi di Milano*

**Gabriele Scalisi**

*Assistente Divisione di Medicina Interna  
Dottorando di Ricerca  
Cattedra di Medicina Interna  
Università degli Studi di Palermo*

**Jacopo Tagliabue**

*Specialista in Geriatria  
Cattedra di Gerontologia e Geriatria  
Università degli Studi di Milano*

**Carlo Vergani**

*Direttore Cattedra  
di Gerontologia e Geriatria  
Università degli Studi di Milano*

Supplemento a "Lettera dell'Istituto Danone - ITEMS NEWS"

Direttore Scientifico: Marcello Giovannini

Comitato di Redazione: Vittorio Bottazzi, Michele O. Carruba, Ermanno Lanzola, Alberto Notarbartolo, Gianfranco Piva, Pierpaolo Resmini, Enrica Riva, Carlo Vergani

Segreteria Scientifica: Carlo Agostoni, Arturo Della Torre

Direttore Responsabile: Marcello Giovannini

Editore e Redazione: Élite Communication Srl - Via Morimondo 2/5 - 20143 Milano

Registrazione del Tribunale di Milano n. 567 del 17.09.1999

Tutti i diritti riservati

Nessuna parte può essere riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore

Finito di stampare nel mese di Aprile 2002

Stamperia Artistica Nazionale - Torino

---

# I NDICE

---

Introduzione	5
A. Notarbartolo	
L'approccio clinico, preventivo e terapeutico al paziente con patologie metaboliche aterogene	23
C.M. Barbagallo, A. Notarbartolo, F. Polizzi, G. Scalisi	
Interventi alimentari per il controllo dei lipidi ematici	85
E. Lanzola	
Stress ossidativo e antiossidanti naturali	111
M. Averna, C.M. Barbagallo, A. Cefalù, D. Noto	
Alimentazione e geni	121
M. Averna, A. Cefalù, A. Notarbartolo, D. Noto	
La genetica delle iperlipidemie	135
M. Averna, A. Cefalù, D. Noto	
Le ipoalfalipoproteinemie	149
L. Fusaro, A. Lombardi, J. Tagliabue, C. Vergani	
Alterazioni lipidiche in età pediatrica: diagnosi, Linee Guida e trattamento	161
S. Decarlis, E. Riva	
Attività ipocolesterolemiche con batteri lattici e bifidobatteri	179
V. Bottazzi	

---

---

# I NTRODUZIONE

A. NOTARBARTOLO

---

È passato molto tempo dalle osservazioni di Anitschkow, che nel 1913 gli fecero pronunciare la frase: “non ci può essere ateroma senza colesterolo”; durante i successivi novant’anni su questo problema ci sono state infinite discussioni e spaventose dispute, che si sono rivelate stimolanti ma in gran parte sterili. Difatti i risultati dei recenti trial di prevenzione primaria e secondaria hanno dimostrato in modo inequivocabile che la riduzione del colesterolo plasmatico riduce la mortalità e morbosità coronarica del 30-40%, sia in soggetti con pregressa coronaropatia che in soggetti a rischio, utilizzando consigli alimentari, farmaci o entrambi. In questa introduzione, pertanto, io farò una breve storia di questo lungo percorso, accidentato, ma ricco di risultati clinici attuali e di promesse di nuove scoperte biologiche future.

Nel 1948 a Framingham, piccola cittadina a ovest di Boston, iniziò un incredibile studio epidemiologico i cui ri-

sultati sono a tutti noti, che dura tuttora e che ha coinvolto 2/3 della popolazione costituita da americani di ceppo italiano e irlandese. Questo studio ha contribuito a stabilire l’esistenza di una correlazione diretta tra mortalità coronarica e LDL-colesterolo (LDL-C) e inversa con l’HDL-C, che ha un effetto protettivo antiaterosclerotico, ed è attualmente la base su cui sono state costruite le Linee Guida di prevenzione cardiovascolare più diffuse nel mondo. In un capitolo apposito Carlo Barbagallo discuterà a fondo delle Linee Guida e della loro utilizzazione. Il colesterolo è stato citato come la “molecola più decorata in biologia”, poiché ben 13 premi Nobel, a iniziare dal 1928, se ne sono occupati, e in particolare M. Brown e J. Goldstein, a cui si deve la scoperta che il difetto del catabolismo delle LDL, che fa aumentare in modo drammatico il colesterolo nel sangue, è dovuto a un’alterazione specifica dei recettori per le LDL sulla superficie cellulare dei pazien-

ti affetti da ipercolesterolemia familiare.

Ma l'equazione "abbassare la colesterolemia per ridurre morbosità e mortalità coronarica" era altamente contestata nei primi anni settanta e ottanta. Nel 1975 furono pubblicati i risultati del Coronary Drug Project (CDP) su JAMA: questo studio aveva tentato di stabilire se in pazienti coronaropatici la somministrazione di clofibrato in una coorte di pazienti e di acido nicotinic nell'altro braccio per 5 anni fosse in grado, rispetto al trattamento convenzionale, di ridurre l'incidenza di nuovi eventi. Purtroppo i risultati immediati furono deludenti, e solo a distanza di 12 anni si constatò una piccola ma significativa riduzione della mortalità coronarica nei pazienti che erano stati trattati con acido nicotinic.

Nel 1978 furono pubblicati sul *Br Heart J* i risultati del primo studio di prevenzione primaria con clofibrato, che dimostravano un'importante riduzione degli eventi non fatali coronarici; ma il farmaco, come ricorderanno i più anziani fra i lettori, dava notevoli disturbi gastrointestinali e calcoli colesticici, e un'analisi dei risultati dopo 9 anni di monitoraggio della casistica trattata dimostrò un aumento del 25% della mortalità totale nei trattati: questa fu una sentenza di morte per il clofibrato, ma

anche un grave arresto lungo la strada della dimostrazione della giustezza dell'"ipotesi lipidica" dell'aterosclerosi e dei vantaggi per i pazienti derivanti dall'intervento sull'alterato pattern metabolico lipidico.

Dunque agli inizi degli anni ottanta i nemici dell'"ipotesi lipidica" trionfavano e non sembrava che si muovesse nulla per la prevenzione dell'aterosclerosi; quella che era stata definita l'epidemia del XX secolo, l'aumento della mortalità coronarica verificatasi nei paesi altamente industrializzati negli anni cinquanta-sessanta e settanta, era stazionaria o tendeva a ridursi lentamente; si avvertivano i benefici della diffusione, nei paesi con SSN più ricco di risorse, delle unità di cura intensiva cardiologica, ma l'incidenza di episodi non fatali di cardiopatia ischemica era sempre elevata.

La decade compresa tra il 1980 e il 1990 era tuttavia densa di avvenimenti importanti e di risultati promettenti. Nel 1981 veniva pubblicato l'Oslo Diet Heart Study condotto per 5 anni su soggetti maschi norvegesi sani; era uno studio di prevenzione primaria le cui misure fondamentali erano costituite da una riduzione del fumo (45% in meno) e del contenuto di grassi saturi e di colesterolo della dieta (con un calo del

13% della colesterolemia media totale). Il risultato, 45% in meno di eventi coronarici, non era chiaro tuttavia se fosse dovuto alla riduzione del fumo o a quella della colesterolemia. In realtà, come è stato dimostrato a Framingham proprio in quegli anni, quando i fattori di rischio coronarico si sovrappongono nello stesso soggetto, aumentano in senso geometrico la loro capacità aterogena; se un soggetto con colesterolemia di 200 mg/dl ha un rischio relativo (RR) di cardiopatia ischemica di 1, un soggetto con 260 mg/dl ha un RR raddoppiato, ma se interviene un secondo fattore di rischio il RR aumenta di 7-8 volte, e così via. Pertanto i vantaggi della contemporanea, stabile eliminazione per molti anni di 2 o 3 fattori di rischio induce una riduzione drammatica degli eventi, laddove l'eliminazione di un solo fattore di rischio ha un effetto modesto. In realtà, tornando all'Oslo Diet Heart Study, due più piccoli studi, e cioè il Los Angeles VA (Veterans Administration) condotto su reduci americani dalla guerra, e il London MRC con olio di soia, avevano ottenuto, riducendo i grassi saturi della dieta e sostituendoli con soia o grassi polinsaturi, un effetto benefico sulla colesterolemia. Tutti questi tentativi di indurre una riduzione della colesterolemia manipolando le abitudini

alimentari di soggetti a rischio, prendevano spunto dalle osservazioni epidemiologiche del Seven Countries Study condotte per un ventennio da Ancel Keys e altri ricercatori, tra cui l'italiano A. Menotti, in gruppi di popolazione di tutto il mondo. Esse avevano evidenziato a 10 anni un'alta mortalità coronarica in popolazioni occidentali, USA, Finlandia, Europa del Nord, che avevano un alto consumo di grassi saturi e un'elevata colesterolemia, rispetto a popolazioni mediterranee del Sud Europa, che fanno largo uso di olio d'oliva e vegetali o legumi, o addirittura giapponesi, che hanno una dieta a base di pesce, riso e soia, e hanno valori di colesterolo sierico inferiori di circa 1/3 e una mortalità coronarica altrettanto più bassa, del 50-80%.

Queste evidenze scientifiche non furono tradotte in quel periodo in campagne nazionali di miglioramento della qualità dell'alimentazione né in un interesse particolare da parte dei medici di medicina generale affaccendati nella routine quotidiana, o dei cardiologi interamente concentrati sull'aspetto tecnico e interventistico della loro pratica. Tuttavia in Finlandia, nel North Karelia, regione in cui la mortalità coronarica era particolarmente elevata, le autorità locali, motivate dai risultati di que-



sti studi, decisero di intervenire sulla salute pubblica incoraggiando l'abbandono dell'abitudine al fumo e introducendo variazioni alimentari, negli anni tra il 1972 e il 1992. I cambiamenti della dieta consistettero fondamentalmente nella sostituzione del burro con margarine vegetali, nell'uso di latte parzialmente scremato rispetto al latte intero, di olio di semi di ravizzone (l'unico prodotto nel paese) per motivi economici come condimento al posto di altri grassi saturi, carne di maiale magro al posto delle carni grasse; inoltre il consumo di frutta fresca e vegetali triplicò. Il risultato di questi sforzi è che la mortalità cardiovascolare si è ridotta del 70% nel North Karelia; ma anche quella da tumori è ridotta del 45% e del 48% la mortalità generale. Come succede sempre quando si inducono importanti cambiamenti dello stile di vita, si sono avvantaggiati soprattutto donne e uomini giovani, mentre nei soggetti nel range d'età tra 65 e 74 anni la mortalità si ridusse meno, probabilmente perché gli anziani sono meno propensi a cambiare abitudini inveterate.

Bisogna dire che le autorità sanitarie finlandesi si dedicarono, spinte dall'alta mortalità cardiovascolare e generale della loro regione, a campagne pubbliche di stimolo sulla popolazione,

condotte da leader locali o internazionali stimati, a monitorare i supermercati e l'industria alimentare, a diffondere i consigli fin nei più piccoli villaggi, organizzando gare rivolte a premiare coloro che raggiungevano il valore più basso del colesterolo. Comunque questi metodi innovativi hanno dato il loro frutto, e questi risultati restano unici nella storia mondiale della sanità pubblica.

Sul versante farmacologico il decennio compreso tra il 1980 e il 1990 fu particolarmente proficuo.

Due grandi trial randomizzati e controllati con placebo (RCT) videro la luce: il Lipid Research Clinics Primary Prevention Trial con colestiramina, pubblicato nel 1984, e l'Helsinki Heart Study con gemfibrozil, pubblicato nel 1987. Il primo, su gruppi di popolazione maschile seguita per 5 anni nelle cliniche dei lipidi presenti su tutto il territorio nord-americano, documentò una riduzione degli eventi coronarici del 19% di contro a una riduzione media di colesterolo di 20 mg circa; il secondo, su una popolazione maschile finlandese seguita per 5 anni, documentò una riduzione degli eventi coronarici non mortali superiore al 30%, in seguito a una modesta diminuzione del colesterolo totale, ma una spiccata riduzione dei trigliceridi circolanti e un significativo aumento del-

**Tabella 1**

**Correlazione tra la % di riduzione di LDL-C e la % di riduzione del rischio di CHD nel LRC-CPPT.**

<b>Riduzione di LDL-C</b>	<b>Riduzione del rischio di CHD</b>
11%	19%
35%	49%

l'HDL-C. Anche per questi RCT arrivarono le critiche soprattutto dei cardiologi. Per quello condotto con colestiramina il risultato sembrò modesto e clinicamente irrilevante, ma un'attenta lettura dei dati mostra che nei pazienti aderenti alla terapia, a una buona riduzione dei valori basali di colesterolemia corrispondeva una caduta degli eventi coronarici del 40%, molto più elevata rispetto a coloro che non rispettavano le dosi di farmaco suggerite e in cui la riduzione modesta degli eventi corrispondeva a un modesto abbassamento del loro colesterolo sierico (Tab. 1); questa è la dimostrazione che riduzione di LDL-colesterolo (LDL-C) circolante e calo degli eventi coronarici vanno di pari passo, e il primo è direttamente causa del secondo, come era stato dimostrato negli studi sugli animali da esperimento e in quelli osservazionali epidemiologici.

Per l'HHS condotto in Finlandia, sorsero problemi circa la sicurezza dei fibrati, come era già successo con il clofibrato, perché c'era stato un eccesso di mortalità generale nel gruppo farmaco, 7-8 casi, rispetto al placebo, un paio di

casi, che dopo anni si scoprì essere dovuto a cause del tutto accidentali (incidenti di macchina, alcolismo, suicidi).

Ulteriori prove dell'utilità di ridurre i valori di LDL-C provengono da uno studio particolarissimo condotto da Henry Buchwald e pubblicato definitivamente nel 1990, che seguì oltre 800 soggetti con pregresso infarto del miocardio, divisi in una metà seguita attentamente con la dieta, e l'altra sottoposta a bypass ileale parziale allo scopo di ridurre meccanicamente l'assorbimento intestinale di colesterolo: lo studio venne denominato POSCH, acronimo di Program On the Surgical Control of Hyperlipidemia.

Lo studio era stato disegnato allo scopo di dimostrare se una stabile riduzione del colesterolo sierico, senza alcun intervento farmacologico, fosse in grado di indurre regressione o comunque rallentare la progressione delle placche coronariche, studiate con un sistema computerizzato angiografico in grado di calcolare su tutto l'albero coronarico visualizzato l'entità e il numero delle lesioni e le loro modificazioni dopo riduzione della colesterolemia. Il POSCH