

Il latte e il burro.

Dal Neolitico agli attuali aspetti nutrizionali

Milk and butter. From the Neolithic to the current nutritional aspects

G. Caramia,¹ G. Losi,² N. Frega,³ G. Lercker,² M. Cocchi,^{4,5} A. Gori,² L. Cerretani⁶

Key words: *Milk, Butter, Cholesterol, Saturated Fatty Acids, Monounsaturated Fatty Acids, Polyunsaturated Fatty Acids, Lipid Mediators, Endocannabinoids*

Relazione presentata al Convegno dell'ACCADEMIA DEI GEORGOFILI Sezione Centro Est su:
Il Burro: tra passato, presente e futuro
Reggio Emilia - Venerdì 27 Maggio 2011

Riassunto

L'evoluzione nella storia delle conoscenze nutrizionali legate in generale ai prodotti lattiero caseari, segue di pari passo quella dello sviluppo socio culturale dell'uomo. Infatti il latte ed il burro hanno accompagnato l'uomo sin dall'antichità per cui vengono riportate tracce del consumo di questi prodotti già dalle prime epoche successive all'ultima glaciazione, mentre l'applicazione extra nutrizionale per la cosmesi e riti cerimoniali risalirebbe a degli scritti dell'antico testamento. Anche in Italia, già prima dell'impero romano, erano note rudimentali tecniche di produzione e conservazione dei latticini, ma solo con l'avvento degli etruschi e successivamente dei romani, si osserva un largo uso di latte e derivati in molteplici applicazioni.

Dall'avvento di Cristo ad oggi, il latte ed i suoi derivati hanno man-

tenuto un posto privilegiato nella dieta dell'uomo, ma solo con l'avvento della medicina moderna, e della lipochimica poi, sono emerse le molteplici proprietà biologiche e nutrizionali importantissime per la salute umana.

Dopo una rassegna sintetica della storia millenaria del latte e del burro, vengono riportati il ruolo dei latticini nelle neoplasie, nelle ipercolesterolemie, nelle malattie cardiovascolari, le attuali opinioni a confronto sugli acidi grassi saturi e il ruolo dei polinsaturi e dei loro mediatori lipidici ottenuti per azione delle ciclossigenasi, delle lipossigenasi e degli enzimi citocromo P450.

Anche se talvolta bistrattato, il latte, ma soprattutto i suoi derivati ad alto contenuto in grasso come il burro, rappresentano una ricca fonte di composti biologicamente attivi che hanno, secondo alcuni, un'azione favorente e secondo altri un'azione di contrasto verso neoplasie e patologie cardiovascolari. Tali composti, contenuti principalmente nella frazione lipidica, per le relazioni sempre più evidenti che intercorrono tra nutrizione e stato di salute, sono stati soggetto, negli ultimi decenni, di intense indagini scientifiche nelle quali sono state espresse luci ed ombre riconoscendo però che non tutti i grassi sono nocivi e che sono necessarie ulteriori ed approfondite ricerche chiarificatrici, in particolare sui mediatori lipidici che ne derivano. Tutto ciò permetterà un notevole progresso e nuove evidenze scientifiche, orientando sempre più ricercatori e medici verso una scienza nutrizionale basata sulle evidenze.

Abstract

The evolution in the history of nutrition knowledge towards dairy products, is strictly related to the socio-cultural development of humans. In fact, milk and butter have accompanied humans since ancient times, which traces of the consumption of such products are dated back about the earliest times after the last (glaciation) ice

¹ Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia

Azienda Ospedaliera Specializzata Materno Infantile "G.Salesi" - Ancona

² Dipartimento di Scienze degli Alimenti, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

³ Dipartimento di Scienze Agrarie Alimenti ed Ambientali, Università Politecnica delle Marche

⁴ "Paolo Sorgiu" Institute for research in Quantitative & Quantum Psychiatry & Cardiology

⁵ Department of Medical Veterinary Sciences, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

⁶ Dipartimento di Economia e Ingegneria Agrarie, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):

Prof. Dr. G. Caramia MD

Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia

Azienda Ospedaliera Specializzata Materno-Infantile "G.Salesi"

Ancona - ITALY

caramiagm@libero.it

www.bambinoprogettosalute.it

age, while the application for extra nutritional uses, such as cosmetics and ceremonial rites, are reported in the writings of the Old Testament. Even in Italy, before the Roman Empire, were known rudimentary techniques of production and storage of dairy products. But only with the advent of the Etruscans, and the Romans later, that the use of milk and dairy products reach a wide diffusion in several applications.

Since the advent of Christ until today, milk and its derivatives have maintained a privileged place in the human diet, but it is only with the advent of modern medicine and new findings in lipidic chemistry that emerged multiple biological and nutritional properties, very important for human health.

After a short summary of the ancient history of the milk and butter, the role of dairy products in cancer, in hypercholesterolemia, and cardiovascular disease are reported. Moreover, the current opinions on saturated fatty acids, the role of polyunsaturated fatty acids and their lipid mediators obtained by the action of cyclooxygenase, lipoxygenase and the cytochrome P450 enzymes, are treated.

Even if sometimes mistreated, the milk, but most of all its high fat content derivatives such as butter, is a rich source of biologically active compounds that foster a controversial action against neoplastic and cardiovascular disease.

These compounds, mainly contained in the lipid fraction, for the more obvious relationships that exist between nutrition and health status, have been the subject in the last decades of intense scientific investigation in which there were expressed lights and shadows, but recognizing that not all fats are harmful and further thorough studies are necessary, in particular, on the derived lipid mediators.

This will allow a significant progress based on new scientific evidences, further orienting researchers and clinicians on evidence-based nutritional science.

Il latte e il burro: una storia di millenni

Dopo la fine dell'ultima era glaciale dai 18.000 ai 12.000 anni a. C., epoca pre ceramica o della cultura Natufiana in cui gli uomini erano ancora nomadi, si limitavano, nelle loro peregrinazioni, alla caccia soprattutto di gazzelle, alla pesca, alla raccolta di frutti, verdure e semi. Per l'aumento della temperatura in particolare nella Mesopotamia, nella valle compresa fra il Tigri e l'Eufrate, e nell'Indus, le renne, i cervi, i bisonti pelosi e l'orso sono emigrati verso la Scandinavia e la Siberia settentrionale in cerca di temperature più basse, e sono comparsi nuovi animali: pecore, capre, maiali, asini, polli.¹⁻³ Anche la flora ha subito radicali mutamenti per la scomparsa di piante tipiche dei climi freddi, e la crescita di erbe di ogni tipo tra cui alcune, particolarmente interessanti, piene di chicchi: i cereali.

È così iniziata l'era neolitica e uomini e donne da cacciatori e raccoglitori nomadi, hanno incominciato a occupare e a stabilizzarsi nel territorio e sono diventati i primi allevatori e agricoltori stanziali.

Secondo recenti studi, 12.000-10.000 anni a. C. l'Uomo si sarebbe avvicinato al *Bos primigenius*, il cosiddetto Uro, alquanto aggressivo. In seguito incrociato con altre razze per ottenere razze bovine più miti, il *Bos primigenius* è stato usato per sacrifici alle divinità e quindi per il lavoro e il trasporto, influenzando così anche sull'evoluzione dell'uomo, infine, dopo alcuni millenni, per il latte. Solo nel 1477, Pantaleone da Confienza, medico e filosofo, riscatta il formaggio bovino, rispetto a quello di capra e di pecora, scrivendo nel suo trattato *Summa lactinorum* che i formaggi, marzolino, piacentino e parmigiano, sono da considerare allo stesso livello per bontà e qualità.⁴ Il parmigiano reggiano trova però le sue origini nel X secolo, nelle abbazie Benedettine e la prima citazione letteraria risale al 1351 e si trova nel Decamerone del Boccaccio (1313-1375).

Nell'8000 a. C. in Asia e nell'attuale Iran, le tribù cominciarono ad addomesticare, forse per primi, le mansuete pecore e in seguito le capre e, migrando verso occidente e l'Europa, portarono i loro usi e il loro bestiame.^{5,6}

Le origini dei derivati del latte risalirebbero a tal epoca e un'antica leggenda narra di un mercante che, dovendo attraversare il deserto, portò con sé acqua e alcuni alimenti, tra cui il latte. Per il trasporto si servì di stomaci essiccati di pecora che rappresentavano, a quel tempo, i più leggeri, sicuri e migliori contenitori per il trasporto e la conservazione di liquidi e fra questi il latte raccolto da alcune pecore. Il movimento del viaggio, il caldo e gli enzimi rimasti sulla parete dello stomaco della pecora avrebbero acidificato il latte e coagulato le proteine presenti al suo interno in piccoli grumi. Sarebbe nato così, quello che oggi sono chiamati yogurt e cagliata: tale modalità di conservazione è sopravvissuta per millenni fino ad oggi per cui in alcune Regioni, si usa ancora consumare del formaggio cagliato nello stomaco dei capretti, come nel caso del formaggio nuorese Callu de Crabettu, autentico esempio di "paleogastronomia".

La capacità di secernere l'enzima lattasi, per digerire senza disturbi il lattosio presente nel latte fresco, era preesistente nell'uomo, ma è diventata stabile e trasmissibile per una mutazione genetica dovuta al cambiamento della dieta, anche in assenza di un uso continuo di latte, per la prima volta nelle comunità di allevatori europei o vicini all'Europa circa 5.500 anni a. C.⁷

Con la pastorizia, importanti risorse alimentari sono divenute quelle derivanti dalla produzione di carne ma soprattutto di latte come il Komos e il Kumis, bevande di latte acidificato, citate da Erodoto (484 - 425 a. C.) e Senofonte (425 - 355 a. C.).²

Nel 5000 a. C. anche in Italia, nel sud della Francia, e nel nord dell'Africa si diffuse l'allevamento di pecore e capre e, molto più tardi, nel 3000 a. C., in alcune zone dell'estremo oriente iniziò l'allevamento dei bufali e, dopo aver addomesticato il cavallo, nel 3.500 a. C. si faceva uso anche del latte di cavalla. Solo molti secoli dopo gli animali sono stati identificati con segni su pelle, corna, zoccoli, zampe, ecc., in particolare i cavalli come Bucefalo, il cavallo di Alessandro Magno (356 - 323 a. C.), così denominato per la somiglianza della testa simile a quella di un bue, che era stato marchiato sul petto e sulla groppa.⁸⁻¹⁰

Secondo alcuni, il burro accompagna i popoli allevatori del mondo da più tempo di quanto si possa pensare. Gli Aarii, stabilitesi in India



Figure 1.

Il bassorilievo sumero del terzo millennio a.C. denominato "Il Fregio della latteria".
Momenti di tecnica casearia

circa 4000-3000 anni a. C., svilupparono, oltre alla scrittura sanscrita, la tecnica del burro chiarificato ottenuto cuocendo a bagnomaria il burro per concentrarlo e meglio conservarlo, eliminandone la maggior parte dell'acqua e della caseina.

La più antica traccia "scritta" riguardante la produzione del burro, risale a 2500 anni a. C.: la sua produzione è incisa in una placca di calcare risalente all'epoca sumerica conservata nel museo di Bagdad (Fig. 1). La scena riporta la mungitura delle vacche e la produzione del burro in una "zangola" primitiva che non è altro che una grande giara contenente del latte che si fa rotolare a destra e sinistra.

Alcuni ritengono che l'invenzione del burro sarebbe avvenuta in regioni settentrionali soprattutto perché per ottenere la burrificazione, è necessaria una temperatura superiore a circa 15°C, che è facilmente raggiungibile in regioni meno calde e, poiché capre e pecore sono state addomesticate molto prima delle vacche, è probabile che il primo burro fosse prodotto originariamente con quel tipo di latte. Numerose sono però le remote leggende che tramandano diverse origini del burro. C'è chi ne fa risalire la scoperta agli abitanti dell'India Asiatica, com'è riportato in alcuni inni sacri risalenti a circa il 1500-2000 avanti Cristo, chi agli antichi ebrei che sarebbero stati i primi a svilupparne l'arte della produzione per le sue caratteristiche puramente alimentari e nutritive come citato nell'Antico Testamento, chi agli Sciiti, abitanti tra il VII e II secolo a. C. delle zone tra il Danubio e il Don. Qualunque sia stata la sua origine, il burro veniva utilizzato non solo per uso alimentare ma anche per la cosmesi, i riti cerimoniali, la medicina e come ottimo unguento medicale.

Nel suolo italico, nel sito archeologico di Troina, piccolo paese di montagna della Sicilia che dista 60 km da Enna, si troverebbe una delle più antiche "aziende agricole" mediterranee, risalente al periodo dell'Età del Rame (circa 4000 anni a. C.): gli antichi abitanti non solo erano grandi consumatori di latte, ma ne conoscevano le tecniche di conservazione e producevano già la ricotta e la "tuma", una sorta di formaggio pecorino non stagionato e molto verosimilmente il burro. Pertanto per i nostri antichi progenitori, dediti soprattutto alla pastorizia come in tutte le civiltà antiche, il latte è stato uno dei primi cibi, lo bevevano ovunque e in ogni occasione ed era il primo offerto agli Dei. Etruschi e Romani bevevano anche latte aromatizzato con erbe aromatiche (*Lepidium sativum* o crescita dei ruscelli, menta ecc.), lo offrivano agli Dei, a volte con il tipico pan dolce che si scambiavano tra loro anche gli sposi, il "libum farreum", fatto di semola di farro, miele e ricotta, e facevano grande uso di latticini.¹¹

Il "piatto nazionale" della Roma dei Re era la "puls fitilla", crocchette di polenta di miglio rappsa, cotta nel latte. Il grande uso di latticini è riportato anche da Catone (234-149 a. C.) che ricorda il famoso timballo di lasagne composto di lasagne di frumento farcite con uno strato di ricotta. Il piccante e saporitissimo "moretum", tipico impasto al mortaio che pastori, contadini, operai e militari spalmano sul pane, era a base di formaggio, olio, aglio ed erbe aromatiche. Il burro e il lardo, a loro volta simboli della civiltà nomade e pastorale dei barbari, in particolare il lardo (unguento o adeps), erano usati nella cucina romana, come riporta Catone, quasi esclusivamente dalle classi povere. Pertanto senza saperlo, erano quasi tutti tendenzialmente vegetariani, per cui i latticini erano per loro molto preziosi.

Publio Virgilio Marone (70 a. C.- 19 a. C.) riferisce che ogni mattina all'alba arrivavano nelle città i contadini con i bidoni di latte, proprio come si è fatto fino a pochi decenni fa. Plinio il Vecchio (23 d. C.- 79 d. C.) riferisce che Romolo beveva enormi quantità di latte e nella *Naturalis Historia* (libro XXVIII) descrive i processi di produzione del burro come appartenenti alle Regioni settentrionali, sconosciuti in quelle mediterranee e lo indica non soltanto come un condimento raffinato dei popoli barbari ma come un prodotto



Figure 2.

La cucina di Marco Gavio Apicio

alimentare il cui consumo distingue i ricchi dai poveri (...e lacte fit et butyrum, barbararum gentium lautissimus cibus et qui divites a plebe discernat).

Il burro, condimento di lusso e grasso di élite, dei popoli settentrionali, definiti “barbari”, si contrappone all’olio d’oliva in uso presso i romani e i greci, popoli “civili”.

I romani e la cucina romana, quella ricca codificata da Marco Gavio Apicio (vissuto fra il 25 a. C. e la fine del regno di Tiberio il 37 d. C.), invece non conosceva che l’olio, anzi letteralmente grondavano d’olio prodotto in Italia e in tutto l’impero Romano dove avevano diffuso un razionale sistema di coltivazione dell’olivo e di produzione dell’olio (Fig. 2).

A questo grasso importante, vero simbolo (assieme al pane e al vino) della civiltà agricola latina, si contrapponeva il burro, alimento prodotto lungo tutto l’arco dell’anno, e facilmente conservabile nei climi freddi.

Dopo la caduta dell’Impero, nel basso medioevo in un sistema “barbaro” basato sullo sfruttamento delle risorse naturali anziché sull’attività agricola, sulla caccia anziché sull’allevamento, sulla civiltà del latte contro quella del vino, il burro sfidò l’olio.

È soprattutto nel medioevo che però si stabilizza la gran divisione dell’Europa in due parti. Nell’area mediterranea domina incontrastato l’olio d’oliva, mentre nell’area continentale dominano i grassi animali, da quello di maiale (lardo e strutto o *oleum lardinum*) al più prezioso e raffinato burro che però veniva fatto in maniera molto artigianale, spesso dagli stessi pastori o contadini (Fig. 3).

Una bipartizione tra grassi vegetali e animali che comporta anche pregiudizi: se il burro nei paesi nordici era ritenuto ricco di virtù terapeutiche, e capace di alleviare la fame e la sete, oltre che imprimere energia, nell’Italia meridionale era considerato pericoloso, e causa di terribili malattie, quali la lebbra. Una concezione razzista, quest’ultima, che vediamo ripetersi per ogni alimento esotico: tipica è l’accusa, ancora nel settecento, alla patata di causare la lebbra.¹² Qualche secolo dopo la chiesa proibì, durante i periodi di digiuno e in Quaresima, di consumare burro e altri alimenti di origine animale. Nei paesi dell’Europa meridionale questo non era un grosso problema, perché comunque utilizzavano l’olio. Nell’Europa settentrionale invece il burro era di uso comune in cucina per cui durante la Quaresima i commercianti dell’Europa meridionale vendevano abbondanti quantità di olio al nord. Si poteva però derogare a tale divieto, privilegio perpetuo che la duchessa Anna di Bretagna ottenne con una dispensa per sé e per i suoi familiari nel 1491 e, poco più tardi, per tutti i sudditi. Secondo alcuni, la torre romanica “Tour St-Romain” di sinistra della cattedrale di Rouen fu costruita nel 1145 mentre quella di destra chiamata la “Tour de Beurre” (1488-1506) sarebbe stata costruita con i soldi ricavati dalla vendita di tali dispense. Questo nonostante Martin Lutero, padre spirituale della riforma protestante, si scagliasse contro tale mercimonio, incitando i nobili a riformare la chiesa partendo dalla condanna di tale iniqua usanza.¹³ Dal Rinascimento in poi, il burro acquista una notevole importanza ed è molto apprezzato dai “buongustai” a differenza della cucina medievale che si caratterizzava per lo scarso utilizzo del latte e dei suoi derivati, eccettuato il parmigiano grattugiato come condimen-



Figure 3.

Antica Zangola per produrre burro

to per la pasta. Il burro, incartato in foglie fresche, era ricoperto d’acqua salata e conservato in ciotole di gres. Nel 1590, una libbra di burro bretone salato è pagata uno scudo: Parigi diventa la capitale reale del burro. Anche i sistemi per produrre il burro sono un po’ evoluti e molto apprezzata è anche la pelle del latte, detta “capi di latte”, ovvero la panna che si forma sul latte bollito prevalentemente costituita da siero-proteine coagulate dal calore (Fig. 4).

Gli antropologi, da quanto sopra, un tempo sostenevano che la parte del mondo più sviluppato poteva essere diviso in due aree culturali: quella della “birra-burro” e quella del “vino-olio”. La prima si estendeva lungo il nord dell’Europa: Scandinavia, Germania, Olanda, Belgio, Francia del Nord, Svizzera del Nord, isole britanniche, comprendendo lo stesso parallelo degli Stati Uniti e Canada, e aveva la stessa cultura birra-burro. La seconda area con un altro stile di vita/alimentazione andava dalla Spagna, al sud della Francia, sud della Svizzera, Italia e Grecia e comprendeva Medio Oriente e Africa settentrionale.

Nei secoli che sono seguiti, durante i frequenti periodi di crisi, di miseria e carestia, la maggior parte della classe operaia dei popoli dell’Europa settentrionale viveva con una triste dieta a base di molte zuppe di verdure, patate, un po’ di pane, pancetta, latte e, quando c’era, un po’ di burro quest’ultimo sostituito dall’olio dalle popolazioni dell’Europa meridionale.



Figure 4.

Zangole di varie dimensioni per produrre quantità diverse di burro

Un tempo il burro era spesso fabbricato in casa dal latte intero, fresco che era lasciato riposare in un recipiente coperto in ambiente fresco per la notte o per 24 ore, poi si scremava, togliendo con un cucchiaino di legno la panna formatasi in superficie. La panna così raccolta era messa nella zangola e agitata per circa mezz'ora per separare il latticello dal burro quindi si filtrava attraverso una garza, e il latticello veniva utilizzato come bibita dissetante mentre il burro veniva lavorato e gli si dava la forma voluta con uno stampo.

Anche dopo la prima guerra mondiale, la produzione del burro era effettuata con tecniche quasi artigianali, soprattutto per ciò che riguarda l'impacchettamento, che, di fatto, avveniva completamente a mano.

Alcune latterie nate nel 1800 hanno conservato negli anni le loro caratteristiche migliorandole nel corso dei decenni, anche se, solo dopo la seconda guerra mondiale, furono adottate le prime zangole, le più recenti delle quali sono ancora in uso in diversi caseifici (Fig. 5).

È, però molto curioso notare che nell'Italia del primo novecento il burro, prodotto al nord, veniva in buona parte consumato al sud dalle famiglie benestanti che desideravano distinguersi dai meno abbienti, consumatori di olio d'oliva prodotto in quelle zone: un importante mercato del burro è stato pertanto il sud dell'Italia.

Oggi la Francia è il secondo produttore europeo di burro (con 420.000 tonnellate nel 2008), proprio dietro alla Germania (con 464.000 tonnellate nel 2008) e molto più avanti rispetto ai paesi lattieri del Nord: Irlanda, Gran Bretagna e Paesi Bassi. Con circa 8 chili per abitante all'anno, i francesi sono i consumatori più golosi di burro al mondo. Condividono questo privilegio con i neozelandesi. Spagnoli, brasiliani e giapponesi invece con meno di un chilo per abitante l'anno quasi lo ignorano!

La nostra società trova pertanto le sue radici nella pastorizia e nel latte, che è uno dei primi e più importanti alimenti dell'Uomo nell'era Neolitica iniziata 12-10 mila anni a. C. Raccolto sporadicamente, prima del Neolitico, da alcuni animali selvatici, quest'alimento, offerto dai mammiferi, già pronto, gradevole, non bisogno di trattamenti, immediatamente consumabile, ha stimolato la realizzazione dei primi allevamenti che hanno permesso di raccogliergli regolarmente, in particolare dalle capre e pecore, i primi animali ad essere addomesticati.

In seguito dal latte si è ricavato il burro usato non solo come alimento ma anche per la cosmesi, come ottimo unguento di uso medico e, a volte, come lubrificante o per le lampade.

È quindi seguita la lenta ma progressiva coltivazione dei principali cereali, dei legumi, delle verdure e della frutta. Questi ultimi, infatti, abbisognano di conoscenze e tecnologie impensabili all'alba della civiltà e sviluppatasi lentamente nel corso dei millenni.

Il latte quindi diversamente da quanti non accettano l'origine antropologica del cibo, è nel nostro DNA, come conferma la comparsa del gene dell'enzima β -galattosidasi, capace di digerire il lattosio, negli allevatori di 5.500 anni a. C.^{2,7,9}.

Lipidi del burro

Il " burro " è il prodotto ottenuto dalla crema del latte di vacca, dal siero del latte di vacca o dalla loro miscela. Il burro di qualità è ottenuto esclusivamente dalla crema del latte di Vacca. Dal punto di vista chimico il burro è un'emulsione di acqua per il 18% e di grasso per l'82% quasi esclusivamente costituiti da trigliceridi. È di colore bianco d'inverno e tende al giallo in primavera e d'estate, per la diversa alimentazione delle vacche da latte. È costituito soprattutto da acidi grassi (oltre l'80%) dei quali il 51% circa sono saturi (10% circa a corta catena e quindi facilmente digeribili a crudo), 21% circa monoinsaturi, 3,5-5% circa polinsaturi e 2,5-7% circa acidi grassi *trans*. È ricco di vitamina A e sali minerali, di una certa quantità di vitamina D e E, inoltre di lecitina che esterifica il colesterolo incorporandolo nelle lipoproteine ad alta densità favorendone l'eliminazione ed è una donatrice di colina, sostanza essenziale per migliorare il funzionamento della cellula nervosa, l'efficienza intellettuale e la capacità mnemoniche. Come tutti i grassi animali, ha però un elevato contenuto di colesterolo: 270 mg/100 g sul grasso e 221 mg/100g, sul burro. Tale termine che deriva dal greco "chole" (bile) e "stereos" (solido), è stato utilizzato per la prima volta nel 1894 ma solo nel 1975 il premio Nobel John W. Cornforth ha precisato l'orientamento spaziale degli atomi di idrogeno sulla molecola. La struttura a gab-



Figure 5.

Zangole con manovella ed elettrica

bia, costituita prevalentemente da una proteina cardioprotettiva, l'apolipoproteina A-I (APO A-I), componente proteico principale delle lipoproteine ad alta densità (HDL), è stata identificata molto recentemente grazie a sofisticate tecniche di spettroscopia.¹⁴ Il colesterolo, componente lipidico essenziale delle membrane delle cellule è il precursore di lipidi bioattivi quali gli ormoni steroidei, la vitamina D e gli acidi biliari, senza i quali non sarebbe possibile la digestione di alcuni cibi. Si trova anche nel plasma e i suoi livelli elevati sono correlati alle malattie cardiovascolari (CVD).

Il colesterolo, è sintetizzato nel fegato dall'enzima idrossimetilglutaril-CoA reductasi (HMG-CoA reductasi) enzima appartenente all'ossido reductasi. Il HMG-CoA, risiede nel reticolo endoplasmatico liscio degli epatociti e dovrebbe regolare la sintesi del colesterolo in base ai livelli di questo nel plasma: quando la colesterolemia è elevata, la sintesi dovrebbe diminuire per una ridotta attività di tale enzima. Questo però, soprattutto nel soggetto anziano, spesso non avviene per cui numerosi studi sono stati condotti per cercare di inibire l'attività dell'enzima HMG-CoA reductasi. In tale ambito, per ridurre i livelli sierici del colesterolo, gli studi di Endo A e coll. dal 1976 hanno portato dapprima alla messa a punto del "compactin" (agente antifungino ricavato dal *Penicillium brevicompactum*) rivelatosi però alquanto tossico e poi alla pravastatina, alla lovastatina, la prima statina commercializzata nel settembre 1987, e a tutte le statine attualmente in commercio.^{15,16,17}

Nell'uomo il contenuto di colesterolo di tutto l'organismo, colesterolemia compresa, è pari a 150 g. Deriva, per l'80-90%, dal colesterolo endogeno, sintetizzato nel soggetto adulto nella dose di 1 - 2 g al giorno, soprattutto nel fegato ma anche nella pelle, mentre il rimanente 10-20%, pari a 0,1 fino ad un massimo di 0,5 g al giorno, viene assorbito, per opera di alcuni sistemi enzimatici, dagli ali-

menti della dieta. Il colesterolo esogeno è aumentato da alcuni acidi grassi saturi (SFA), soprattutto quelli a media catena, il laurico (C12:0) seguito dal miristico (C14:0) e dal palmitico (C16:0), che nell'insieme costituiscono nel latte e nel burro, il 38-45% di tutti i grassi saturi, e dagli acidi grassi *trans* (tFA) che nel grasso del latte possono arrivare al 5%. Per ogni 1% in più di SFA nel cibo il colesterolo aumenta di 2,7 mg% (18). Il colesterolo è portato dalle lipoproteine a bassa densità (LDL), o colesterolo "dannoso", poiché costituito da piccole particelle associate a rischio di CVD, che contengono il 60-80% del colesterolo sierico, e da lipoproteine ad alta densità (HDL) o colesterolo "buono" o "spazzino delle arterie" in quanto rimuovono l'eccesso di colesterolo dal sangue e dalle arterie e lo riportano al fegato da dove viene eliminato con la bile. In seguito a tali conoscenze, da alcuni anni la comunità scientifica internazionale ha concentrato l'attenzione sul colesterolo, sul rapporto Colesterolo Totale/HDL (TC/HDL) definito "Indice di Rischio" il cui valore deve essere inferiore a 5 per gli uomini e a 4,5 per le donne, e sugli acidi grassi.

In seguito a tali dati, vista la composizione in lipidi dei vari latticini, da alcuni decenni si guarda al burro, ai formaggi e ai latticini in genere, con timore o addirittura con ostilità, per il sospetto di un loro collegamento con varie neoplasie e soprattutto con l'ipercolesterolemia e le malattie cardiovascolari.

Latticini e neoplasie

Da tempo l'eccessivo consumo di latticini è stato sospettato come responsabile dell'insorgenza del tumore del seno, seconda causa di morte fra le donne negli USA (19,20). Questo è stato imputato almeno in parte al notevole apporto di lipidi e in particolare di SFA.^{21,22}

Anche se l'esistenza di un rapporto fra consumo di latticini e tumore al seno è stata ripetutamente smentita, alcuni ricercatori, allo scopo di trovare, in caso positivo, eventuali strategie preventive e ridurre anche il carico economico enorme causato dalle cure per le pazienti affette da tale neoplasia, hanno condotto una ricerca fino a gennaio 2011 sul data base di PubMed.²³⁻²⁵ Hanno quindi eseguito una meta-analisi su 18 studi prospettici di coorte ammissibili, che ha interessato 24.187 casi e 1.063.471 soggetti esaminati.²⁵ Dall'indagine è emerso che l'aumentato consumo di latticini può essere associato a un ridotto rischio di tumore al seno, anche se non vi sono abbastanza evidenze per una relazione inversa fra consumo di latte e tumore al seno per alcuni elementi confondenti insiti all'indagine stessa (eterogeneità degli studi, mancata segnalazione se i soggetti in esame erano o no fumatori, ecc).²⁵

Secondo alcuni, l'aumentato rischio di cancro della mammella, del colon-retto e in particolare della prostata, sarebbe in qualche modo collegato con l'acido fitanico, un acido grasso a catena molto lunga ramificata (VLCFA) presente nella dieta ricca di prodotti derivati da ruminanti: latticini e carne rossa (Fig. 6).

L'enzima alfa-metilacil CoA racemasi, prodotto dal gene AMACR, sarebbe necessario per catalizzare l'ossidazione perissomiale di tale acido grasso che darebbe luogo a un danno del DNA.

Soprattutto la sovra espressione del gene, nei casi di eccessivo consumo di latticini e di carne rossa e in corso di tumore della prostata, farebbe pensare, secondo alcuni, a una possibile associazione fra aumentati livelli di tale acido grasso, possibile danno al DNA e le neoplasie (Fig. 6)^{26,27}. Tale ipotesi non è però condivisa da tutti anche perché poco si conosce sulla distribuzione e concentrazione dell'acido fitanico nel sangue e sui possibili fattori dietetici che lo influenzano nella popolazione generale.^{28,29} L'assunzione di yogurt svolgerebbe comunque un'azione preventiva sul tumore del colon retto.³⁰

Più recentemente in una vasta rassegna della letteratura ha evidenziato che l'associazione fra lipidi della dieta da latticini e neoplasie è molto dubbia. Infatti, mentre alcuni studiosi avrebbero evidenziato una possibile associazione fra SFA animali e, soprattutto, fra notevole assunzione di $\omega 6$ e neoplasia prostatica, mentre una ridotta assunzione di lipidi rallenterebbe la progressione della neoplasia prostatica, altri non confermerebbero tutte queste affermazioni.³¹⁻³⁴

Sempre in tale ambito, alcuni studi epidemiologici evidenzerebbero un possibile rapporto tra l'assunzione in notevoli quantità di latticini e il tumore della prostata, sia per la presenza di SFA sia per l'abbondante presenza di calcio che ridurrebbe il metabolita attivo della vitamina D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Questo, infatti, svolgerebbe un'azione antiproliferativa, proapoptotica ed inibente sulla differenziazione cellulare nelle neoplasie.^{31,35-38} A conferma di ciò, è noto che il tumore della prostata in stadio avanzato tende ad invadere le ossa e favorire la proliferazione degli osteoblasti tumorali mentre la vitamina $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ attiva gli osteoclasti favorendo il loro riassorbimento.³⁸ Altri studi, fra i quali uno, che riguardava il consumo di yogurt intero, hanno però evidenziato dei dati a volte positivi e altre volte negativi, riguardo al rischio di tumore prostatico da eccessiva assunzione di calcio.³⁹⁻⁴¹ I risultati contrastanti delle riportate ricerche potrebbero essere imputati al fatto che l'assunzione di

calcio con i latticini o con preparati farmaceutici e di vitamina D, che ha un ruolo protettivo, con i latticini e/o la diversa esposizione al sole può variare nei soggetti in esame dando così luogo a risultati contrastanti sulla frequenza di tale patologia.³¹ Secondo alcuni adesso solo tre fattori di rischio sono certi e purtroppo non influenzabili: l'età, la razza e la storia familiare di neoplasia prostatica.⁴²

Due recenti metanalisi volte a evidenziare nel consumo di latte e latticini la possibile causa di tumore della vescica non solo si sono rivelate negative ma una avrebbero evidenziato una riduzione di tale tumore nei soggetti che consumano notevoli quantità di latte.^{43,44}

Anche un'indagine sul tumore dell'endometrio volto a ricercare fra le possibili cause l'assunzione di latticini, è stata negativa.⁴⁵

Da quanto su riportato, appare evidente che vi sono fondati motivi per escludere dei rapporti diretti fra assunzione di latte e latticini e neoplasie anche se è opportuno tenere presente che i latticini sono adesso molteplici e con una composizione che varia da regione a regione per cui risulta alquanto difficile evidenziare il loro concorso nel rischio di tali patologie. Inoltre alcuni componenti dei latticini come i derivati del rumine meritano ulteriori indagini e soprattutto va indagata l'influenza dei microrganismi presenti nei latticini, soprattutto se fermentati, sul microbioma intestinale e sul sistema immunitario.⁴⁶

Latticini e acidi grassi: ipercolesterolemia e malattie cardiovascolari

Per quanto concerne il ruolo del colesterolo nell'eziologia dell'aterosclerosi, anche se la quota introdotta con gli alimenti non incide molto sui livelli della colesterolemia, esperti nutrizionisti, dietologi e medici di varie specialità, hanno cercato di ridurre al massimo il suo apporto con i vari alimenti. A questo poi si è associata la necessità di ridurre gli acidi grassi saturi (SFA), dopo che il Seven Countries Study e numerosi altri studi seguiti agli anni 1950, avevano evidenziato che erano responsabili dell'aumento del TC, di un aumento delle LDL e quindi che concorrevano, unitamente agli acidi grassi $\omega 6$ produttori di mediatori lipidici pro infiammatori, al processo e alla patologia infiammatoria aterosclerotica e al rischio di CVD.⁴⁷⁻⁵¹

Tali scoperte, attribuendo a colesterolo e SFA la principale causa di aterosclerosi e CHD dell'uomo, hanno portato a quella che è stata chiamata la "*Diet heart hypothesis*" per cui la World Health Organization e le US Dietary Guidelines hanno raccomandato un'assunzione di calorie come SFA inferiore al 10% delle calorie totali e l'American Heart Association inferiore al 7%.⁵²⁻⁵⁴

Successivi studi epidemiologici e clinici randomizzati, hanno confermato, come su riportato, che soprattutto latticini interi e carne rossa, aumentano TC e SFA, molto verosimilmente aumentando il colesterolo LDL e favorendo le lesioni aterosclerotiche e il rischio di CVD, mentre riducendo gli SFA si ridurrebbe il colesterolo, il rapporto LDL/HDL e soprattutto il rapporto TC/HDL importante fattore predittivo del rischio di CVD.⁵⁵⁻⁵⁷

Da qualche tempo però è emerso che la "*Diet heart hypothesis*" non ha tenuto conto che la CVD non è correlata solo con gli SFA e il

colesterolo ma anche con l'assunzione di acidi grassi *trans*, l'ipertensione, la trombofilia, la funzione endoteliale, la sensibilità all'insulina, i livelli di omocisteina, lo stress ossidativo ecc..⁵⁸ Inoltre non tutti gli studi hanno confermato che un'aumentata assunzione di SFA è responsabile dell'aumento della colesterolemia e delle CVD. Una vecchia indagine condotta nel popolo Masai, in Africa, aveva evidenziato che nonostante la loro dieta ricca di grassi saturi, poiché consumavano circa 5 litri al giorno tra yogurt e latte fresco, la colesterolemia era a livelli accettabili tanto da far ipotizzare la presenza nel latte di un qualche fattore (milk factor??) imprecisato. Secondo tale ipotesi la popolazione era così protetta da una dieta ricca di grassi saturi.^{59,60}

In seguito, un'indagine condotta per 12 settimane in 54 soggetti sani, aggiungendo alla normale dieta quotidiana 3 tazze da 240 ml di latte o di yogurt (con *L. bulgaricus* e *S. thermophilus*), ha evidenziato dopo quattro settimane, una riduzione della colesterolemia del 5-10%. L'effetto benefico era maggiore se invece del latte era assunto yogurt. I valori poi tornavano a quelli di base quando i soggetti ritornavano alla loro normale dieta. I livelli sierici dei trigliceridi sono rimasti inalterati durante tutto lo studio confermando che, nel periodo di studio, l'assunzione degli altri nutrienti era rimasta invariata.⁶¹ Un'associazione inversa fra assunzione di SFA e MUFA ed ictus emorragico è stata riscontrata anche in 832 soggetti di sesso maschile in un'indagine durata 20 anni.⁶²

È stato anche riportato che ridotte assunzioni di SFA e proteine animali, come avviene in particolare nelle popolazioni asiatiche, si asso-

ciano a un aumentato rischio di emorragie cerebrali intraparenchimali.⁶³⁻⁶⁵ Tale riscontro è stato confermato da autori giapponesi i quali, in uno studio prospettico condotto dal 1984 al 2001, hanno riscontrato che un'aumentata assunzione di proteine e di colesterolo riduceva la frequenza dell'ictus, delle emorragie intracerebrali e della mortalità.⁶⁶

Uno studio prospettico, durato 20 anni con controlli ogni 5 anni, condotto su 2375 soggetti di sesso maschile di età compresa fra i 45 e 59 anni di Caerphilly, piccola città del sud del Galles, con sindrome metabolica, diagnosticata valutando a digiuno la glicemia, l'insulinemia, i trigliceridi, il colesterolo HDL, l'indice di massa corporea e la pressione arteriosa, ha evidenziato che il consumo giornaliero di circa 500 ml di latte o di una equivalente quantità di latticini si è associata ad una ridotta incidenza di diabete e CVD, confermando il ruolo nutraceutico (milk factor??) di tali alimenti.⁶⁷

Gli stessi ricercatori, partendo dall'ipotesi che latte e latticini, yogurt, burro, formaggi contengono SFA e che il loro consumo aumenta il colesterolo sierico, hanno calcolato le meta-analisi del rischio relativo riguardanti il consumo di latticini e l'esito di patologia vascolare e diabete tipo 2 su trentacinque lavori scientifici omogenei e tre importanti studi retrospettivi caso controllo. E così emersa una riduzione del rischio nei soggetti con il maggior consumo di latticini, rispetto a quelli con una minore assunzione sia per la patologia ischemica cardiaca, 0.92 (0.80, 0.99), sia per l'ictus, 0.79 (0.68, 0.91), sia per tutte le cause di morte 0.87 (0.77, 0.98) ed anche per il diabete 0.85 (0.75, 0.96). Il numero degli studi di

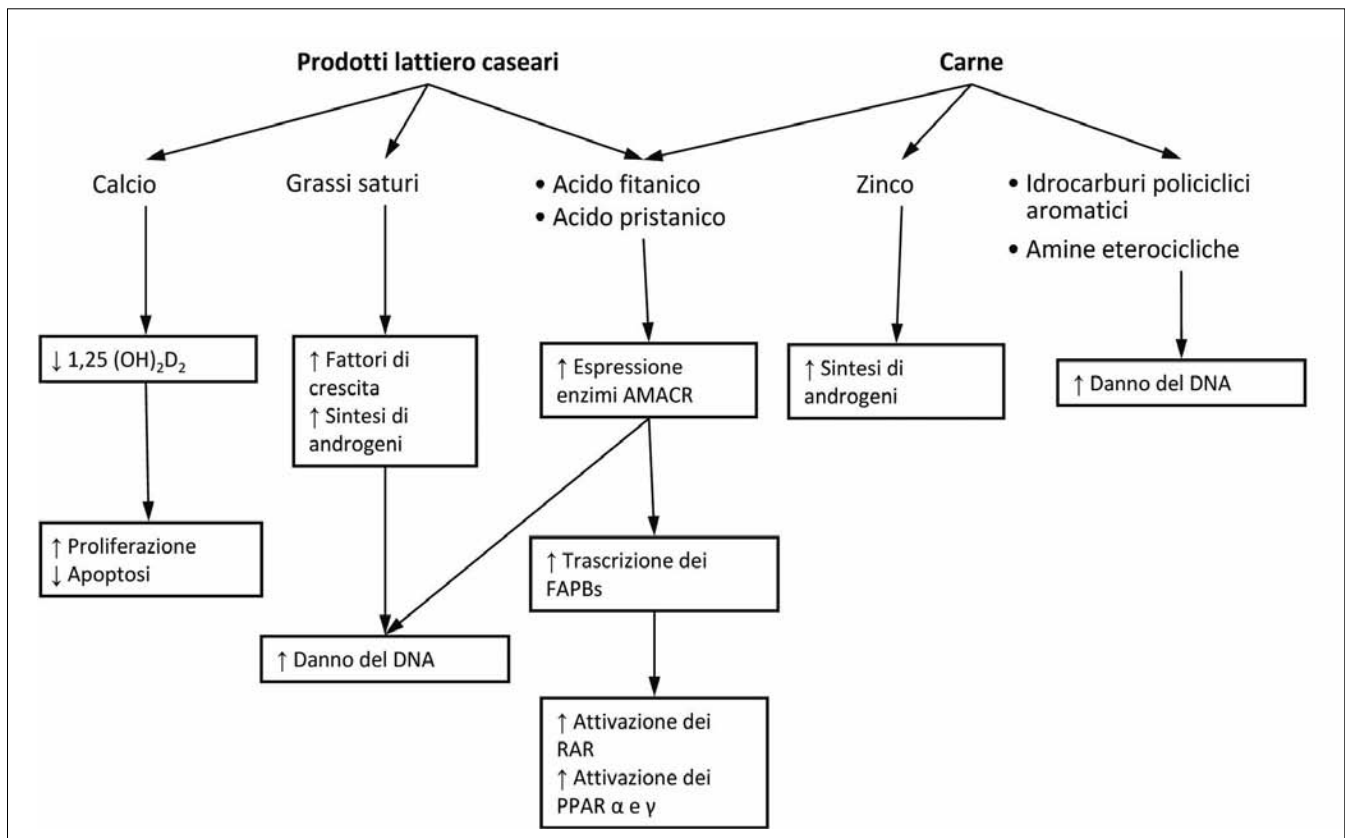


Figure 6.

Alimenti di origine animale, vie metaboliche (metaboliti derivati) e ipotetica azione dell'acido fitanico

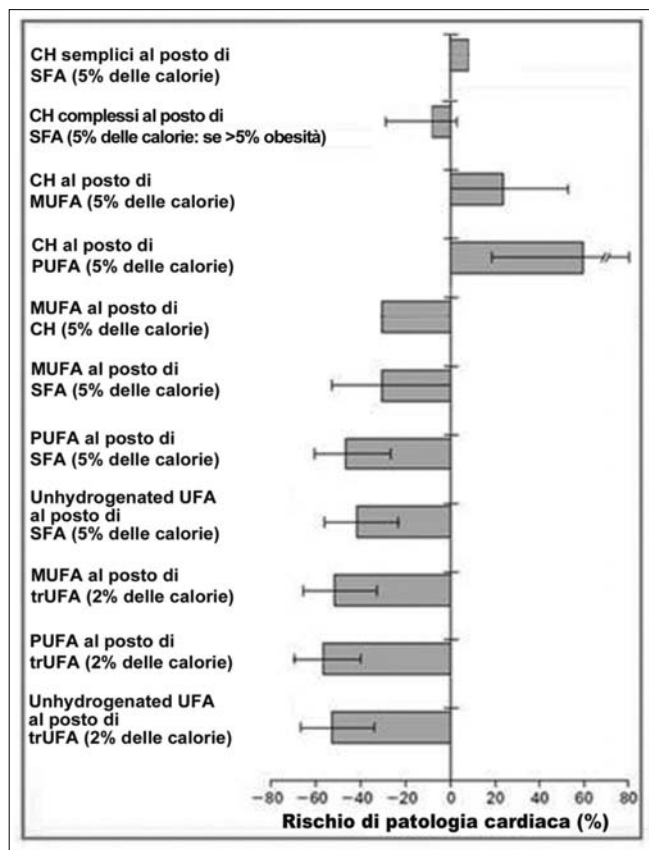


Figure 7.

Variatione nella percentuale di rischio di patologia cardiaca (Da: Hu FB 1997- modificata)

coorte che ha dato tali evidenze è alquanto piccolo ma, secondo gli autori, di certo non vi sono dati a sostegno di particolari patologie secondarie al consumo di latticini.⁶⁸

Altri ricercatori inoltre non hanno riscontrato alcun beneficio sulla CVD dalla ridotta assunzione di SFA ed anche da una maggiore assunzione di grassi insaturi.⁶⁹ Da studi epidemiologici prospettici di coorte è invece emerso, come riportato nella Fig. 7, che sostituendo gli SFA con una quantità isocalorica (5% delle calorie) di carboidrati (CH) semplici aumenta il rischio di CHD mentre diminuisce se i CH sono complessi, ma se la quantità supera quella isocalorica, si ha obesità e quindi il rischio aumenta.⁷⁰⁻⁷³

Anche sostituendo quantità isocaloriche di MUFA o di PUFA con CH aumenta il rischio di CHD. È inoltre emerso che sostituendo i carboidrati con MUFA, non vengono influenzate le LDL ma aumentano le HDL, migliora la sensibilità all'insulina, diminuisce il rischio di CVD, con riduzione della mortalità da CVD e di quella totale.⁵⁸ Il rischio diminuisce sostituendo quantità isocaloriche di SFA con MUFA o PUFA o UFA non idrogenati e sostituendo i *trans* UFA (2% delle calorie) con MUFA, PUFA o UFA non idrogenati (70,74,75). In particolare i PUFA riducono le LDL aumentando l'attività dei recettori delle LDL (LDLr) che le eliminano. Pertanto l'effetto degli SFA della dieta sulla quantità di LDL è il risultato della loro produzione, stimolata in particolare dal colesterolo della dieta, e dell'azione dei PUFA assunti con la dieta che ne attivano l'eliminazione. Se l'assunzione di PUFA è adeguata (5%–10% delle

calorie) gli SFA non interferiscono sulla clearance delle LDL ma se vi è una eccessiva assunzione di calorie e soprattutto di colesterolo e di SFA, soprattutto di acido palmitico, viene ridotta l'attività dei recettori delle LDL e quindi la loro eliminazione.⁷⁶

In Giappone, la mancanza di studi approfonditi e definitivi sull'associazione fra SFA e rischio di patologia ischemica cardiaca (IHD) ha indotto alcuni ricercatori giapponesi a condurre un'indagine su 58.453 soggetti 23.024 uomini e 35.429 donne di 34 diverse comunità di età compresa fra i 49-79 anni seguiti per 14 anni che hanno completato un questionario sulla frequenza dei vari cibi assunti. Tenendo presente il ruolo dell'età, del sesso, dei fattori di rischio cardiovascolari e dietetici, è stata valutata l'associazione fra energia assunta come SFA e mortalità per ictus cerebrale (emorragie intraparenchimali e sub aracnoidee e ischemia cerebrale) e patologia cardiaca (ischemia cardiaca, arresto cardiaco e scompenso cardiaco).

Dalle varie indagini ed elaborazioni statistiche, è così emerso che vi è una relazione inversa, molto significativa fra assunzione di SFA e ischemia cerebrale, per ictus cerebrale e mortalità per emorragia intraparenchimale, mentre non è stata evidenziata alcuna associazione fra SFA assunti e mortalità per emorragia sub aracnoidea e patologia cardiaca.⁷⁷

Di notevole interesse sono alcuni recenti dati emersi da un'accurata indagine di meta-analisi di studi di coorte prospettici, condotta da due diversi e indipendenti ricercatori, su 21 studi che riguardavano 347.747 soggetti maschi e femmine, 16 dei quali relativi a CHD, e 8 a ictus cerebrale. Un primo rapporto ha valutato se e quanto i grassi saturi della dieta sono responsabili del rischio di CHD, d'ictus cerebrale o malattie cardiovascolari (CVD comprendenti l'ictus cerebrale) come sostenuto dalla letteratura più datata o invece se gli SFA non incidono o addirittura svolgono un'azione benefica sul rischio di CVD, come recentemente riportato in letteratura.⁷⁸ La ricerca ha evidenziato che i dati disponibili non sono tali per concludere che gli SFA della dieta si associno, per età (< di 60 anni o > di 60 anni) e per sesso, sempre ad un aumentato rischio di CHD, ictus cerebrale e CVD.

Anche una recente meta analisi di studi prospettici su consumo di latte e latticini, incidenza di CHD, ictus cerebrale e mortalità, ha evidenziato che non vi è una relazione significativa fra rischio di CHD e quantità totale di latticini assunti o quantità totale di latticini ad alto o basso contenuto di lipidi assunti. Non è stata nemmeno trovata alcuna associazione fra assunzione di latte e rischio di mortalità. Non sono però emersi dati che latte e latticini possono essere raccomandati per migliorare le condizioni di salute cardiovascolare anche se una debole e marginale significativa associazione inversa è stata vista fra assunzione di latte e patologia cardiaca.⁷⁹

Acidi grassi saturi: opinioni a confronto

Dagli studi epidemiologici, metabolici e clinici su riportati e da molti altri ancora, realizzati negli ultimi 50 anni, emerge chiaramente che alcuni associano l'assunzione degli SFA ad effetti negativi su patologia aterosclerotica cardiovascolare e cerebrale, su obesità,

su diabete e insulino-resistenza, ecc, mentre altri non concordano appieno con tali risultati per cui l'associazione tout court di SFA e queste patologie non risulterebbe sempre così automatica.

In tale ambito è pertanto opportuno rilevare che:

- il colesterolo della dieta e gli SFA, inibiscono l'attività del recettore delle LDL, deputato alla loro eliminazione, e aumentano la produzione dell'apolipoproteina B (APO B), principale elemento proteico delle LDL, delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e dei chilomicroni: ne deriva un aumento delle LDL che danno luogo a un aumentato rischio della CVD.

Non si deve però dimenticare che gli SFA sono stati importanti nell'evoluzione dell'uomo. A conferma di ciò sono presenti in quantità maggiori nel latte materno rispetto ai latti che assumono i cuccioli degli animali che forniscono i latti del commercio, attivano la produzione anche delle VLDL, fornendo così combustibile nei processi fisiologici come esercizio fisico, allattamento, crescita infantile, lotta alle infezioni.

È inoltre noto che i bambini hanno bisogno di SFA in quantità maggiore di quelli dell'adulto per proteggere le cellule irrigidendo le membrane cellulari poiché il contenuto di colesterolo, deputato anche a tale funzione, è scarso. Dopo l'adolescenza per la maggiore produzione di colesterolo le membrane ne contengono quantità adeguate per l'equilibrio di fluidità delle membrane cellulari per cui gli SFA possono essere in eccesso. In quest'ottica s'inserisce l'acido oleico, un MUFA più stabile all'ossidazione e maggior costituente dell'olio extravergine d'oliva che, con i numerosi composti ad azione antiossidante, concorre alla stabilità e a proteggere le membrane delle cellule.⁸⁰

Con tale disponibilità l'organismo, al bisogno, trasforma l'oleico in stearico per irrigidire le membrane cellulari e viceversa trasforma l'acido stearico in oleico per fluidificare le membrane.⁸⁰

Gli SFA inoltre contribuiscono a prevenire ischemia cerebrale, emorragia intraparenchimale e mortalità per ictus cerebrale.^{65,66,77}

Gli SFA pertanto in particolari circostanze sono stati e sono indubbiamente utili.

D'altra parte è chiaro che se il soggetto è adulto, epoca della vita in cui facilmente avviene un'alterazione del rapporto sintesi-eliminazione del colesterolo, conduce una vita sedentaria, non fa esercizio fisico, è sovrappeso o obeso, un'aumentata assunzione di SFA e colesterolo può costituire un eccesso che è certamente dannoso.^{81,82} Va inoltre rilevato che le lipoproteine possono essere prodotte, per variabilità genetiche individuali, in quantità maggiori o minori, possono essere eterogenee per composizione, dimensioni e densità (LDL sottoclasse A più grandi e LDL sottoclasse B piccole e dense), per cui potrebbero essere, più o meno, aterogene. In tale ambito è anche nota l'associazione fra l'allele apoE4 e la maggiore produzione di LDL in risposta all'assunzione di SFA con ipertrigliceridemia, obesità, insulino resistenza e quindi patologia cardiovascolare. Tale fattore di rischio genetico per le malattie cardiovascolari ed altri ancora, andrebbero pertanto opportunamente indagati in quanto una loro più approfondita conoscenza potrebbe chiarire molti aspetti e fornire utili indicazioni dieto-terapeutiche.^{75,78,83,84} Al momento purtroppo sono ancora pochi i dati in merito;⁸⁵⁻⁸⁸

- gli SFA riducono i trigliceridi, aumentano il colesterolo totale, le lipoproteine LDL ma, sia pur modestamente, anche le HDL per cui il rapporto TC/HDL, noto fattore di rischio di CVD, potrebbe, a volte, non risultare molto alterato.^{75,78,83,84}

L'aumento delle HDL risulta maggiore con gli acidi grassi a catena intermedia più breve per cui il valore TC/HDL-C non è significativamente influenzato dall'acido miristico o palmitico, non è significativamente ridotto dall'acido stearico ed è significativamente ridotto dall'acido laurico.⁸³ Gli effetti degli SFA dipendono, però da quale nutriente sono sostituiti o vanno a sostituire: carboidrati, MUFA o PUFA. il genere femminile possono portare ad una minore produzione di LDL dai SFA.⁷⁵

- i vari SFA hanno effetti diversi su colesterolo LDL, HDL e sul rapporto TC/HDL, anche in base alla lunghezza della loro catena: quelli a corta catena (fino a C10) e l'acido stearico (C18:0), non comportano aumento del TC mentre gli acidi a catena intermedia lo aumentano notevolmente. L'acido laurico (C12:0), maggior componente dei grassi tropicali, olio di cocco e di palmisti (palm kernel), è quello che aumenta maggiormente il colesterolo LDL, costituito da particelle piccole e dense, seguito dal miristico (14:0) e dal palmitico (16:0) e sono anche trombogenici (83,84,89). Molto pertanto dipende anche dalla qualità e quantità di lipidi contenuti nel latte, e latticini derivati, per cui il problema non è ridurre o eliminare dalla dieta tutti gli SFA ma cercare di conoscere la quantità presente nei vari alimenti per ridurre quelli che aumentano il rapporto LDL/HDL. Tale problema attualmente non è facile da risolvere ed è ulteriormente complicato dalla presenza degli acidi grassi *trans*.⁹⁰ L'acido miristico in particolare è il più aterogenico poiché ha un potere ipercolesterolemico quattro volte superiore rispetto a quello dell'acido palmitico.

- gli SFA assunti in quantità abbondanti non determinano uno spiccato aumento del colesterolo LDL se viene molto ridotto l'apporto di carboidrati e viene fatta una significativa attività fisica evitando così l'incremento ponderale.^{56,84} Per tale motivo, molto verosimilmente, il popolo Masai, in Africa, nonostante la dieta ricca di grassi saturi, (consumo giornaliero di circa 5 litri tra yogurt e latte fresco), non erano grassi e la colesterolemia era a livelli accettabili.^{59,60}

Il problema pertanto non è quello di eliminare dalla dieta gli SFA in quanto tossici ma il corretto equilibrio dei vari nutrienti nella dieta a cui si aggiunge l'attività fisica.⁹⁰

- gli SFA se sono assunti in quantità ridotta determinano effetti che dipendono non solo da variabilità genetiche individuali (es. associazione con l'allele apoE4) ma anche dagli alimenti che vengono inseriti nella dieta per raggiungere l'adeguata quantità di calorie necessarie al soggetto in esame.^{75,84}

Secondo alcuni dati della letteratura, se sono sostituiti con PUFA in quantità, pari al 5%–10% delle calorie totali, il profilo delle LDL rientra nella normalità (LDL<90 mg/dL) con riduzione del rischio CHD e della mortalità (58,74,83,84, 91,92). Si determina inoltre una ridotta produzione ed una aumentata clearance delle LDL e

solo in piccola parte delle HDL per cui il rapporto HDL/LDL aumenta e il rapporto TC/HDL diminuisce.¹⁸ Ne deriva una riduzione della CHD, pari al 10% per ogni 5% delle calorie da SFA sostituite, una migliore sensibilità all'insulina e una riduzione della predisposizione ai processi infiammatori.^{58,83,84,92} Significativi risultati sulla riduzione del rischio di CVD sembra si possano ottenere quando il rapporto PUFA/SFA è maggiore di 0,49.^{74,92,93}

Alcuni ricercatori però affermano che l'asserita efficacia dei PUFA sarebbe dovuta agli $\omega 3$ in quanto i PUFA $\omega 6$, ed in particolare la loro elevata assunzione, nonostante diano anche luogo a mediatori lipidici vasodilatatori, antiaggreganti e anti-infiammatori quali le lipossine e le prostaciline, è responsabile di un aumento del rischio del 3-17% di CHD non fatale, di morte cardiaca ed un rischio di quasi il 16% più elevato di mortalità per qualsiasi causa.⁹⁴ In contrasto con tali affermazioni, alcuni sostengono che l'acido linoleico può svolgere anche azione anti infiammatoria o migliorare la resistenza all'insulina, che riduce il rischio di CHD se sostituisce quantità isocaloriche di SFA o carboidrati.⁹⁵

Tale evenienza potrebbe in realtà verificarsi in particolari condizioni genetiche e metaboliche. Infatti, l'eossidazione e l'idrossilazione dell'AA, dell'AA dell'ALA, dell'EPA e del DHA da parte di enzimi citocromo P450 (CYPs), danno luogo a dei composti che possono svolgere rilevanti azioni positive per l'organismo (Fig. 8).

A conferma di ciò, l'eossidazione dell'AA da parte di quattro isomeri degli enzimi citocromo P450 (CYP), dà luogo agli acidi epossicosatrienoici (EETs) che prevalgono in alcuni tessuti es. cuore, rene ed anche sistema nervoso centrale svolgendo azione anti-infiammatoria sull'endotelio vascolare, cardioprotettiva, vasodilatatoria, anti-ipertensiva.^{96,97,98,99,101} Ugualmente alcune isoforme degli enzimi citocromo CYP, idrossilano l'AA e producono degli acidi idrossieicosatetraenoici, il 18-HETE e il 19-HETE, che determinano vasodilatazione e prevengono il danno endoteliale.^{97,99} Va però rilevato che oltre ad una variabilità interindividuale genetica nella produzione degli EETs vi sarebbe anche un loro alterato metabolismo in corso di patologia coronarica.¹⁰²

L'azione d'isoforme degli enzimi citocromo CYP su altri mediatori lipidici deve trovare conferme definitive, ma sembra essere acquisito che alcune epossigenasi metabolizzano prevalentemente anche nell'uomo l'EPA a 17,18-epoxide 1 (17,18-EETeTr), che ha un'azione anti infiammatoria, miorelaxante sulla muscolatura liscia bronchiale e vasodilatatoria sull'arteria polmonare, ed al 17(R),18(S)- enantiomero 2 che ha una spiccata azione vasodilatatoria: entrambi hanno una spiccata azione antiaritmica e cronotropa negativa in dosi nano molar.¹⁰³

Infine va rilevato che dall'AA derivano gli endocannabinoidi, i più importanti dei quali sono l'anandamide e il 2AG. Questi, sotto l'azione di COX, LOX e CYP, danno luogo ad altri mediatori lipidici la cui azione è ancora tutta da scoprire ma alcuni di questi potrebbero svolgere azione positiva per l'organismo. Infatti l'anandamide viene epossidata dal CYP3A4, CYP2D6, e dal CYP4X1 e forma quattro acidi epossieicosatrienoici etanolamide (EET-EAs) con azione positiva per l'organismo. Questi a loro volta possono essere metabolizzati dall'eossidazione idrolasi (EH), per formare i corrispondenti acidi di-

drossieicosatrienoici etanolamide (DHET-EAs), o dal CYP2D6 per formare gli acidi idrossiepossieicosatrienoici etanolamide (HEET-EAs). L'idrossilazione dell'anandamide da parte del CYP4F2 o CYP2D6 determina invece la produzione dell'acido 20-idrossieicosatetraenoici etanolamide (20-HETE-EA). L'anandamide viene a sua volta inattivata soprattutto dall'enzima FAAH (idrolase dell'acido grasso anandamide) a formare AA ed etanolamide⁹⁷ (Fig. 8).

- gli SFA assunti in quantità molto ridotta e sostituiti con carboidrati con indice glicemico (IG) alto, determinano una riduzione delle HDL e un aumento delle LDL di dimensioni più piccole, un aumento dei trigliceridi con tendenza all'obesità e alla sindrome metabolica, soprattutto in soggetti suscettibili a livelli elevati di carboidrati, e un'alterazione degli indici d'infiammazione e dei fattori trombotici.^{75,104} Sembra rimanere invariato il rischio di CVD mentre peggiora il rischio di CHD. Un tale quadro clinico non si osserva quando i carboidrati hanno un IG basso.^{72,83,105}
- gli SFA di origine animale, in particolare il burro, sono meno dannosi dei burri vegetali che, secondo la pubblicità, dovrebbero essere migliori da un punto di vista alimentare poiché senza colesterolo e senza grassi animali. In realtà contengono grassi vegetali idrogenati, grassi *trans*, notevolmente più dannosi dei grassi presenti in un burro di buona qualità. Gli acidi grassi *trans* prodotti da procedimenti industriali si associano ad un aumento del TC, delle LDL, dei trigliceridi con riduzione delle HDL, e ad un elevato rischio di CVD tanto che vi sono indicazioni sempre più pressanti per ridurli dagli alimenti senza determinare un aumento degli SFA.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ In tale ambito va invece segnalato che l'acido palmitoleico *trans* sierico di origine esogena, derivato prevalentemente dall'assunzione di latticini di ruminanti, si associa a livelli più alti di HDL e più bassi di LDL, con TC/HDL e trigliceridi più bassi, ad una minore insulina resistenza ed incidenza di diabete e minore tendenza all'aterosclerosi. Tali riscontri sembrano confermare gli effetti benefici derivati dall'assunzione di latticini già segnalati e l'acido palmitoleico *trans* potrebbe essere il mediatore di tali effetti.^{109,110}
- I MUFA quando sostituiscono gli SFA determinerebbero una certa riduzione del colesterolo totale, delle LDL e del rapporto TC/HDL facendo pensare a possibili effetti benefici dovuti secondo alcuni ai composti minori quando si usa l'olio d'oliva extravergine. Tali risultati clinici non sarebbero però ancora del tutto confermati.^{74,83}
- Gli SFA assunti in un equilibrio, corretto con MUFA, PUFA, carboidrati e proteine determinano nel loro insieme i migliori risultati. A conferma di ciò di particolare interesse è una recentissima indagine apparsa in letteratura e condotta in soggetti con TC e LDL elevate, con lo scopo di verificare l'effetto di alcune diete di circa 2100 Calorie/die con quantità variabili di carne bovina magra. È così emerso che: la ben nota dieta "Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH ricca in verdura, frutta, e latticini a basso contenuto di grassi) per soggetti ipertesi, con percentuali caloriche per il 27% da grassi totali, (6% da SFA, 9% da MUFA, 8% da PUFA), 55% da carboidrati, 18%

da proteine e 28 g di carne bovina/die oltre a ridurre la pressione arteriosa determinava una riduzione del TC e delle LDL ($P < 0.05$); la “Dieta ottimale con carne bovina magra” (BOLD) con percentuali caloriche per il 28% da grassi totali, (6% da SFA, 11% da MUFA, 7% da PUFA), 54% da carboidrati, 19% dai proteine e 113 g carne bovina/die determinava una uguale riduzione del TC e delle LDL, riduzione dell’ APO A-I e soprattutto dell’APO C-III, componente proteica che costituisce il 50% delle VLDL e si associa a bassi livelli di trigliceridi nel sangue; la “Dieta ottimale con carne bovina magra plus” (BOLD+) ma con 28% di grassi totali, (6% da SFA, 12% da MUFA, 7% da PUFA), 45% di carboidrati, 27% di proteine e 153 g di carne bovina/die determinava una uguale riduzione del TC e delle LDL, la riduzione dell’ APO A-I, dell’APO C-III e soprattutto dell’ APO B, principale componente proteica delle LDL, delle VLDL e dei chilomicroni, mentre la nota dieta “Healthy American Diet (HAD) con 33% di grassi totali (e ricca in colesterolo per la presenza di formaggi e latticini con normale contenuto di grassi più olio e burro), (12% di SFA, 11% di MUFA,

7% di PUFA), 50% di carboidrati (cereali raffinati), 17% di proteine e 20 g di carne bovina/die determinava una minore riduzione del TC, delle LDL, non significativa dell’ APO A-I ma soprattutto non riduzione della APO B (111). Le diete con un discreto apporto di lipidi (SFA 6%, MUFA 12% e PUFA 7%), in un equilibrio più favorevole fra loro, con un apporto lievemente ridotto di carboidrati e un discreto aumento di proteine di carne bovina magra (e non carni trattate come carni affumicate, conservate con salatura o sostanze chimiche, salumi, würstel o salicce varie, pancetta ecc), determinano effetti positivi non solo su TC ed LDL ma anche sulle apolipoproteine, noto fattore di rischio cardiovascolare. Inoltre è emerso che le diete DASH, BOLD e BOLD+ riducevano il TC e le LDL quando la proteina C reattiva (PCR) era < 1 mg/L ma solo le diete BOLD e BOLD+ riducevano il TC e le LDL quando la proteina C reattiva (PCR) era > 1 mg/L dato che tale proteina ostacola il metabolismo del TC e delle LDL.. Questo conferma che solo le diete più equilibrate possono svolgere anche una azione nutraceutica con evidenti risvolti sulla CVD.¹¹¹

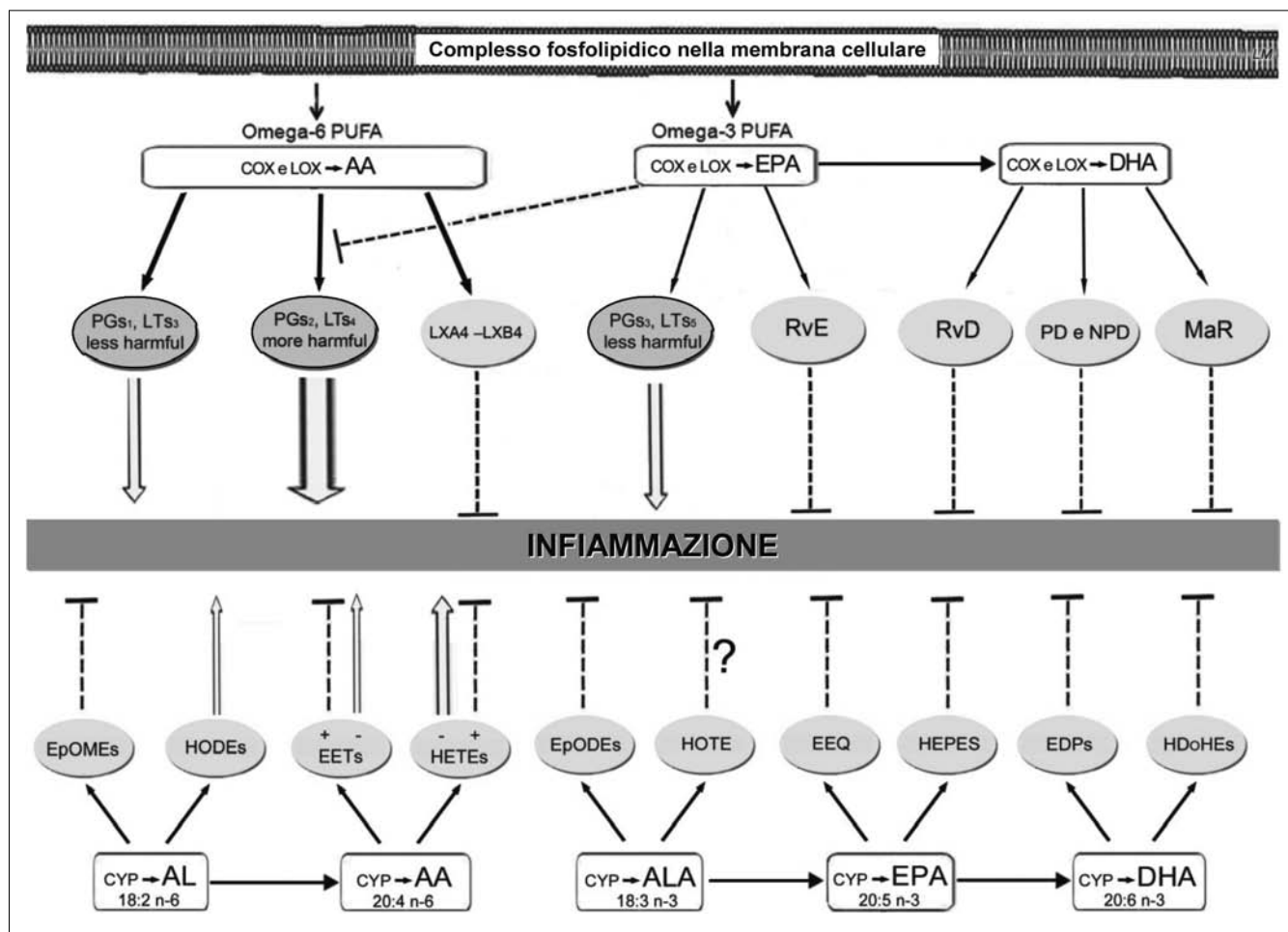


Figure 8.

Mediatori lipidici con azione pro e anti infiammatoria (da Caramia G. modificata)

Mediatori lipidici derivati da AGE e PUFA per azione delle COX e LOX (in alto) e degli enzimi CYP (in basso). I CYP per epossidazione producono composti epossigenati (E) e per idrossilazione composti idrossilati (H). Le linee tratteggiate indicano blocco dell’infiammazione ed effetti benefici di varia natura; le frecce continue indicano stimolo all’infiammazione ed effetti dannosi. Isoforme di enzimi CYP possono agire su AL, AA, ALA, EPA e DHA determinando effetti positivi o negativi.

EpOMEs: acidi epossioctadecamonoeni; HODEs: acidi idrossioctadecadieni; EETs: acidi epossieicosatrieni; HETEs: acidi idrossieicosatetraeni; EpODEs: acidi epossioctadecadieni; HOTEs: acidi idrossioctadecatrieni; EEQs: acidi epossieicosatetraeni; HEPES: acidi idrossieicosapentaeni; EDPs: acidi epossidocosapentaeni; ; HDoHEs: acidi idrossidocosaeiceni.

- gli SFA contenuti in tipi diversi di alimenti, possono dar luogo a differenti effetti sui livelli di LDL. Gli SFA contenuti nei formaggi hanno un effetto minore di quelli contenuti nel burro mentre i latticini fermentati come lo yogurt sembrano ridurre le LDL.¹¹²

Considerazioni conclusive

Un terzo delle morti che avvengono negli USA e, in maniera molto simile, anche nei paesi occidentali più sviluppati, è da attribuire alla dieta, alla ridotta attività fisica ed in particolare all'obesità fattori che si associano ad un aumentato rischio di patologia cardiovascolare e di molte neoplasie.¹¹³⁻¹¹⁴

Le indicazioni sugli aspetti nutrizionali e salutistici fornite da quella che è indicata come "Dieta Mediterranea", per il suo equilibrato apporto di nutrienti e, in particolare per quanto riguarda i lipidi, per l'apporto di olio d'oliva e per la scarsa presenza di SFA, hanno, nel corso di vari decenni, notevolmente inciso sulla riduzione delle CVD. Un notevole numero di studi e indagini ha inoltre confermato che gli SFA aumentano il colesterolo e le LDL e che interventi dietetici volti a ridurli determinano una evidente riduzione del rischio CVD: i livelli di colesterolo e delle LDL appaiono pertanto in qualche modo predittivi del rischio CVD.^{52-57,115,116} Seguendo tali indicazioni, anche negli ultimi 20 anni si è assistito ad un dimezzamento dei tassi di mortalità da CVD anche se la CHD rimane la principale causa di morte nel mondo occidentale più industrializzato seguita dalla patologia cerebrovascolare (ictus da ischemia 87%, da emorragia intracerebrale 10% e da emorragia sub aracnoidea 3%) per cui bisogna rinnovare gli sforzi per ottenere risultati migliori.¹¹⁷⁻¹¹⁹ La riduzione delle LDL abbassa pertanto il rischio cardiovascolare ma un livello geneticamente elevato di HDL non significa automaticamente una diminuzione del rischio di infarto del miocardio.¹²⁰

Recenti studi clinici randomizzati e metanalisi di studi prospettici di coorte negano, però l'esistenza di una stretta connessione fra assunzione di SFA e CVD^{75,78,83,84,92} ed è emerso evidente il ruolo degli SFA nella prevenzione della patologia cerebrovascolare sulla fluidità di membrana delle cellule, in rapporto all'età per cui in età evolutiva il soggetto ha un fabbisogno di SFA maggiore mentre l'adulto che conduce una vita sedentaria senza fare dell'esercizio fisico o è sovrappeso o obeso, non richiede un apporto relativamente elevato di SFA: un eccesso è dannoso ma un apporto corretto è molto verosimilmente utile.^{65,66,77,121}

Viene pertanto spontanea la domanda se gli studi epidemiologici, clinici e le meta-analisi che hanno portato ad apprezzare la "Dieta Mediterranea" e a sostenere il rapporto fra SFA e CVD sono state condotte e valutate in maniera adeguata o modelli di indagine e statistici più sofisticati forniscono nuove prospettive. Inoltre è corretto e sufficiente focalizzarsi su un singolo nutriente come gli SFA, o il non tener conto della totalità dei lipidi e/o degli alimenti assunti nel loro insieme può portare ad errate conclusioni.^{111,122}

Secondo i più recenti orientamenti scientifici, non è più sufficiente, per dichiarare che un alimento svolge un ruolo più o meno saluti-

stico, dimostrare che cambia degli indici biologici, quali ad esempio il colesterolo: è necessario dimostrare, come avviene per i farmaci, la sua efficacia sul decorso della condizione patologica.¹²³

I vari tipi e la qualità degli alimenti assunti quali i carboidrati, più o meno raffinati, il loro indice glicemico, il tipo di carne e della sua cottura, la fibra, i vegetali, la frutta, il pesce, gli oli vegetali, gli zuccheri e le bevande dolci, l'apporto di sodio e potassio e l'apporto calorico totale, sono nel loro insieme, più importanti sugli effetti che vengono rilevati e sul rischio CVD e neoplastico. Gli studi che hanno valutato alimenti e abitudini alimentari più salutari hanno evidenziato benefici su molteplici fattori di rischio cardiovascolare quali la pressione arteriosa, la funzione endoteliale, lo stato infiammatorio, l'omeostasi glucosio-insulina, l'aumento ponderale, l'emodinamica cardiaca, l'aritmia, la coagulazione e quindi non solo sui livelli di colesterolo nel sangue.

Dopo vari decenni in cui ci si è focalizzati sui macronutrienti che compongono la dieta e in particolare sui lipidi totali e sugli SFA per ridurre il rischio cardiovascolare, sta emergendo che è opportuno non considerarli isolatamente. I progressi della scienza della nutrizione stanno evidenziando sempre più chiaramente che l'apporto calorico e gli effetti metabolici determinati dai lipidi nel loro insieme e dagli SFA in particolare, hanno in realtà un effetto limitato e che bisogna considerarli nell'insieme dei nutrienti che costituiscono la dieta e porre attenzione con quali alimenti sono sostituite le calorie sottratte riducendo gli SFA.

Oggi appare sempre più evidente che per prevenire un insieme di patologie croniche e neoplastiche, è indispensabile uno stile alimentare ricco di vari tipi e qualità di alimenti evitando gli eccessi alimentari che sono determinanti in ambito preventivo.

La scienza progredisce e, a volte, le vecchie acquisizioni devono essere messe in discussione per permettere un progresso basato su nuove evidenze scientifiche.¹²³

A conferma di ciò, recenti lavori condotti sul rischio cardiovascolare ischemico e neuropsichiatrico depressivo e bipolare, indagando gli acidi grassi delle piastrine, hanno evidenziato che elementi di rischio sono:

- in ambito cardiovascolare: - la riduzione sensibile dell'acido oleico e l'innalzamento del rapporto fra stearico e oleico sopra all'unità, significativi a livello diagnostico;¹²⁴⁻¹²⁷
- in ambito neuropsichiatrico: l'innalzamento dell'acido arachidonico significativo a livello diagnostico e per la diagnosi differenziale fra depressione e disturbo bipolare.¹²⁵⁻¹²⁸

Queste ricerche, del tutto innovative, evidenziano e confermano come sia labile considerare il colesterolo come unico fattore di rischio di rilevante importanza.

La complessità del problema è tale per cui è tuttora difficile individuare tutte le interazioni e combinazioni biochimiche, molecolari e metaboliche che possono sottendere non solo al rischio cardiovascolare ischemico ma anche a quello neuropsichiatrico depressivo o bipolare.

La necessità di ulteriori studi emerge anche evidente dal pensiero dell'illustre cardiologo Prof. Attilio Maseri, che ha diretto importanti centri negli Stati Uniti ed in Inghilterra, sulle ricerche ora

menzionate: “Avrò molto da meditare sulla possibilità di applicarle a pazienti coronarici che rappresentino dei fenotipi omogenei per quanto riguarda i loro specifici meccanismi d'ischemia miocardica, piuttosto che a gruppi con etichetta comune ‘one size fits all’ ora di uso frequente”.

Tali riflessioni consentono, sempre più, di orientare la classe medica verso una medicina basata sulle evidenze.

Bibliografia

Il latte e il burro: una storia di millenni

- 1 Richards MP. A brief review of the archaeological evidence for Palaeolithic and Neolithic subsistence. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(12):16 p following 1262.
- 2 Zeder MA, Hesse B. The initial domestication of goats (*Capra hircus*) in the Zagros mountains 10,000 years ago. *Science.* 2000;287(5461):2254-57.
- 3 Eshed V, Gopher A, Pinhasi R, Hershkovitz I. Paleopathology and the origin of agriculture in the Levant. *Am J Phys Anthropol.* 2010;143(1):121-33.
- 4 Lari M, Rizzi E, Mona S, Corti G, et al. The complete mitochondrial genome of an 11,450-year-old aurochs (*Bos primigenius*) from Central Italy. *BMC Evol Biol.* 2011;11:32.
- 5 Macko SA, Engel MH, Andrusevich V, Lubec G, et al. Documenting the diet in ancient human populations through stable isotope analysis of hair. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1999;354(1379):65-75.
- 6 Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):341-54.
- 7 Itan Y, Powell A, Beaumont MA, Burger J, Thomas MG. The origins of lactase persistence in Europe. *PLoS Comput Biol.* 2009 Aug;5(8):e1000491.
- 8 Levine MA. Investigating the origins of horse domestication. *Equine Vet J Suppl.* 1999;(28):6-14.
- 9 Outram AK, Stear NA, Bendrey R, Olsen S, et al. The earliest horse harnessing and milking. *Science.* 2009; 323(5919):1332-35.
- 10 Blancou J. A history of the traceability of animals and animal products. *Rev Sci Tech.* 2001;20(2):413-25.
- 11 Nico Valerio La tavola degli antichi. Mondadori, 1989.
- 12 Flandrin J.L. Montanari M. Storia dell'alimentazione. Laterza, 2003.
- 13 Montanari M. La fame e l'abbondanza. Storia dell'alimentazione in Europa. 1993, Laterza, Bari.

Lipidi del burro

- 14 Huang R, Silva RA, Jerome WG, Kontush A, et al. Apolipoprotein A-I structural organization in high-density lipoproteins isolated from human plasma. *Nat Struct Mol Biol.* 2011;18(4):416-22.
- 15 Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett.* 1976; 72(2):323-26.
- 16 Tobert JA. New developments in lipid-lowering therapy: the role of inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase. *Circulation.* 1987;76(3):534-38.
- 17 Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(5): 484-93.

- 18 Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB: Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a metaanalysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-55.

Latticini e neoplasie

- 19 Ursin G, Bjelke E, Heuch I, Vollset SE. Milk consumption and cancer incidence: a Norwegian prospective study. *Br J Cancer* 1990;61(3):454-59
- 20 Gaard M, Tretli S, Loken EB. Dietary fat and the risk of breast cancer: a prospective study of 25,892 Norwegian women. *Int J Cancer* 1995; 63(1):13-17.
- 21 Thiebaut AC, Kipnis V, Chang SC, Subar AF, et al. Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:451-62.
- 22 Sieri S, Krogh V, Ferrari P et al. Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2008;88(5):1304-12
- 23 Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, Hollenbeck A, et al. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med* 2009;169(4):391-401
- 24 Linos E, Willett WC, Cho E, Frazier L. Adolescent diet in relation to breast cancer risk among premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(3):689-96.
- 25 Dong JY, Zhang L, He K, Qin LQ. Dairy consumption and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(1):23-31.
- 26 Xu J, Thornburg T, Turner AR, Vitolins M, et al. Serum levels of phytanic acid are associated with prostate cancer risk. *Prostate.* 2005;63(3):209-14.
- 27 Allen NE, Grace PB, Ginn A, Travis RC, et al. Phytanic acid: measurement of plasma concentrations by gas-liquid chromatography-mass spectrometry analysis and associations with diet and other plasma fatty acids. *Br J Nutr.* 2008;99(3):653-9.
- 28 Hellgren LI. Phytanic acid—an overlooked bioactive fatty acid in dairy fat? *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1190:42-9.
- 29 Wright JL, Neuhaus ML, Lin DW, Kwon EM, et al. AMACR polymorphisms, dietary intake of red meat and dairy and prostate cancer risk. *Prostate.* 2011;71(5):498-506.
- 30 Pala V, Sieri S, Berrino F, Vineis P, et al. Yogurt consumption and risk of colorectal cancer in the Italian European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *Int J Cancer.* 2011;129(11):2712-19.
- 31 Stacewicz-Sapuntzakis M, Borthakur G, Burns JL, Bowen PE. Correlations of dietary patterns with prostate health. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52(1):114-30.
- 32 West DW, Slattery ML, Robison LM, French TK, et al. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control.* 1991;2(2):85-94.
- 33 Hibbeln JR, Nieminen LR, Blasbalg TL, Riggs JA, et al. Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6 Suppl):1483S-1493S.
- 34 Leung G, Benzie IF, Cheung A, Tsao SW, et al. No effect of a high-fat diet on promotion of sex hormone-induced prostate and mammary carcinogenesis in the Noble rat model. *Br J Nutr.* 2002;88(4):399-409.
- 35 Miller GJ. Vitamin D and prostate cancer: biologic interactions and clinical potentials. *Cancer Metastasis Rev.* 1998-1999;17(4):353-60.
- 36 Zhao XY, Feldman D. The role of vitamin D in prostate cancer. *Steroids.* 2001;66(3-5):293-300.

- 37 Polek TC, Weigel NL. Vitamin D and prostate cancer. *J Androl*. 2002;23(1):9-17.
- 38 Logothetis CJ, Lin SH. Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5(1):21-28.
- 39 Bosetti C, Micelotta S, Dal Maso L, Talamini R, et al. Food groups and risk of prostate cancer in Italy. *Int J Cancer*. 2004;110(3):424-28.
- 40 Kesse E, Bertrais S, Astorg P, Jaouen A, et al. Dairy products, calcium and phosphorus intake, and the risk of prostate cancer: results of the French prospective SU.VI.MAX (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants) study. *Br J Nutr*. 2006;95(3):539-45.
- 41 Tavani A, Bertuccio P, Bosetti C, Talamini R, et al. Dietary intake of calcium, vitamin D, phosphorus and the risk of prostate cancer. *Eur Urol*. 2005;48(1):27-33.
- 42 Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*. 2012;4:1-11.
- 43 Li F, An SL, Zhou Y, Liang ZK, et al. Milk and dairy consumption and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Urology*. 2011;78(6):1298-305.
- 44 Mao QQ, Dai Y, Lin YW, Qin J, et al. Milk consumption and bladder cancer risk: a meta-analysis of published epidemiological studies. *Nutr Cancer*. 2011;63(8):1263-71.
- 45 Ganmaa D, Cui X, Feskanich D, Hankinson SE, Willett WC. Milk, dairy intake and risk of endometrial cancer: A 26-year follow-up. *Int J Cancer*. 2011;130(11):2664-71.
- 46 Lampe JW. Dairy products and cancer. *J Am Coll Nutr*. 2011;30(5 Suppl 1):464S-70S.
- Latticini e acidi grassi: ipercolesterolemia e malattie cardiovascolari*
- 47 Keys A, Anderson JT, Grande F. Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet* 1957;273:959-66.
- 48 Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41(4 suppl):101-12.
- 49 Boniface DR, Tefft ME. Dietary fats and 16-year coronary heart disease mortality in a cohort of men and women in Great Britain. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:786-92.
- 50 Xu J, Eilat-Adar S, Loria C, Goldbourt U, et al. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease: the Strong Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84:894-902.
- 51 Prospective Studies Collaborations. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39.
- 52 Gordon T. The diet-heart idea: outline of a history. *Am J Epidemiol*. 1988;127:220-25.
- 53 Dietary Guidelines Advisory Committee (2005) Dietary Guidelines Advisory Committee report. <http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/report/>
- 54 American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;114(1):82-96.
- 55 Ohlsson L. Dairy products and plasma cholesterol levels. *Food Nutr Res*. 2010, 54: 5124. - DOI: 10.3402/fnr.v54i0.5124
- 56 Krauss RM: Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol* 2010, 21:305-11.
- 57 Mensink RP. Dietary Fatty acids and cardiovascular health - an ongoing controversy. *Ann Nutr Metab*. 2011;58(1):66-67.
- 58 Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002;288:2569-78.
- 59 Mann GV. Studies of a surfactant and cholesteremia in the Maasai. *Am J Clin Nutr*. 1974;27(5):464-69.
- 60 Mann GV. A factor in yogurt which lowers cholesteremia in man. *Atherosclerosis*. 1977;26(3):335-40.
- 61 Hepner G, Fried R, St Jeor S, Fusetti L, et al. Hypocholesterolemic effect of yogurt and milk. *Am J Clin Nutr*. 1979;32(1):19-24.
- 62 Gillman MW, Cupples LA, Millen BE, Ellison RC, et al. Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men. *JAMA*. 1997;278(24):2145-50.
- 63 Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, et al. Different risk factors for different stroke subtypes. Association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke* 1999;30:2535-40.
- 64 Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode K, et al. Prospective study of fat and protein intake and risk of intraparenchymal hemorrhage in women. *Circulation* 2001;103:856-63.
- 65 Iso H, Sato S, Kitamura A, Naito Y, et al. Fat and protein intakes and risk of intraparenchymal hemorrhage among middle-aged Japanese. *Am J Epidemiol* 2003;157:32-39.
- 66 Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, Yamada M: Animal protein, animal fat, and cholesterol intakes and risk of cerebral infarction mortality in the adult health study. *Stroke* 2004; 35:1531-37.
- 67 Elwood PC, Pickering JE, Fehily AM. Milk and dairy consumption, diabetes and the metabolic syndrome: the Caerphilly prospective study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61(8):695-98.
- 68 Elwood PC, Pickering JE, Givens DJ, Gallacher JE. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence. *Lipids*. 2010;45(10):925-39.
- 69 Leosdottir M, Nilsson PM, Nilsson JA, Berglund G. Cardiovascular event risk in relation to dietary fat intake in middle-aged individuals: data from The Malmo Diet and Cancer Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:701-06.
- 70 Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1997;337(21):1491-99.
- 71 Mentz A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS: A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-69.
- 72 Jakobsen MU, Dethlefsen C, Joensen AM, Stegger J, et al. Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and risk of myocardial infarction: importance of the glycemic index. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(6):1764-68.
- 73 Hu FB. Are refined carbohydrates worse than saturated fat? *Am J Clin Nutr*. 2010;91(6):1541-42.
- 74 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.
- 75 Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, et al. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:502-09.
- 76 Hayes KC, Khosla P, Hajri T, Pronczuk A. Saturated fatty acids and LDL receptor modulation in humans and monkeys. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1997;57(4-5):411-18.
- 77 Yamagishi K, Iso H, Yatsuya H, Tanabe N, et al. Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(4):759-65.

- ⁷⁸ 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.
- ⁷⁹ Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK, Hu FB, 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(1):158-71.
- Acidi grassi saturi: opinioni a confronto**
- ⁸⁰ Lercker G, Cocchi M. Il colesterolo è un problema per gli esseri viventi o è la molecola che ne consente la sopravvivenza? Alcune considerazioni sulle membrane cellulari. *Progress In Nutrition* 2011;13:239-48.
- ⁸¹ Magkos F. Basal very low-density lipoprotein metabolism in response to exercise: mechanisms of hypotriacylglycerolemia. *Prog Lipid Res*. 2009;48(3-4):171-90.
- ⁸² German JB, Dillard CJ. Saturated fats: a perspective from lactation and milk composition. *Lipids*. 2010; 45(10):915-23.
- ⁸³ Micha R, Mozaffarian D: Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids*. 2010;45(10):893-905.
- ⁸⁴ Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fatty acids and risk of coronary heart disease: modulation by replacement nutrients. *Curr Atheroscler Rep*. 2010;12(6):384-90.
- ⁸⁵ Waterworth DM, Ricketts SL, Song K, Chen L, et al. Genetic variants influencing circulating lipid levels and risk of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2264-76.
- ⁸⁶ Chang MH, Yesupriya A, Ned RM, Mueller PW, et al. Genetic variants associated with fasting blood lipids in the US. Population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *BMC Med Genet* 2010;11:62.
- ⁸⁷ Yoshida T, Kato K, Yokoi K, Oguri M, et al. Association of genetic variants with myocardial infarction in Japanese individuals with different lipid profiles. *Int J Mol Med* 2010; 25:607-16.
- ⁸⁸ Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res*. 2011; 52(2):189-206.
- ⁸⁹ Hunter JE, Zhang J, Kris-Etherton PM. Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans, other saturated, and unsaturated fatty acids: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(1):46-63.
- ⁹⁰ Nettleton JA, Koletzko B, Hornstra G. ISSFAL 2010 dinner debate: healthy fats for healthy hearts - annotated report of a scientific discussion. *Ann Nutr Metab*. 2011;58(1):59-65.
- ⁹¹ Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, 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;119:902-07.
- ⁹² Mozaffarian D, Micha R, Wallace S: Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010; 7:e1000252
- ⁹³ Czernichow S, Thomas D, Bruckert E. n-6 Fatty acids and cardiovascular health: a review of the evidence for dietary intake recommendations. *Br J Nutr*. 2010;104(6):788-96.
- ⁹⁴ Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF, Davis JM. n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2010;104(11):1586-600.
- ⁹⁵ Calder PC, Dangour AD, Diekmann C, Eilander A, et al. Essential fats for future health. *Proceedings of the 9th Unilever Nutrition Symposium*, 26-27 May 2010. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64 Suppl 4:S1-13.
- ⁹⁶ Spector AA. Arachidonic acid cytochrome P450 epoxygenase pathway. *J Lipid Res* 2009;50:S52-S56
- ⁹⁷ Snider NT, Walker VJ, Hollenberg PF. Oxidation of the endogenous cannabinoid arachidonoyl ethanolamide by the cytochrome P450 monooxygenases: physiological and pharmacological implications. *Pharmacol Rev*. 2010;62(1):136-54.
- ⁹⁸ Sato M, Yokoyama U, Fujita T, Okumura S et al. The roles of Cytochrome P450 in ischemic heart disease. *Current Drug Metabolism* 2011; 12(6):526-32.
- ⁹⁹ Konkel A, Schunck WH. Role of cytochrome P450 enzymes in the bioactivation of polyunsaturated fatty acids. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1814(1):210-22.
- ¹⁰⁰ Liu X, Li C, Gebremedhin D, Hwang SH, et al. Epoxyeicosatrienoic acid-dependent cerebral vasodilation evoked by metabotropic glutamate receptor activation in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 301(2):H373-81.
- ¹⁰¹ Imig JD. Epoxides and soluble epoxide hydrolase in cardiovascular physiology. *Physiol Rev*. 2012;92:101-30.
- ¹⁰² Theken KN, Schuck RN, Edin ML, Tran B, Ellis K, et al. Evaluation of cytochrome P450-derived eicosanoids in humans with stable atherosclerotic cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2012 Jun;222(2):530-6.
- ¹⁰³ Falck JR, Wallukat G, Puli N, Goli M, et al. 17(R),18(S)-epoxyeicosatrienoic acid, a potent eicosapentaenoic acid (EPA) derived regulator of cardiomyocyte contraction: structure-activity relationships and stable analogues. *J Med Chem*. 2011;54(12):4109-18.
- ¹⁰⁴ Siri PW, Krauss RM. Influence of dietary carbohydrate and fat on LDL and HDL particle distributions. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:455-59.
- ¹⁰⁵ Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr*. 2011; 93(4):684-8.
- ¹⁰⁶ Micha R, Mozaffarian D. Trans fatty acids: effects on metabolic syndrome, heart disease and diabetes. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(6):335-44.
- ¹⁰⁷ Mozaffarian D, Jacobson ME, Greenstein JS. Food reformulations to reduce trans fatty acids. *N Engl J Med*. 2010;362(21):2037-39.
- ¹⁰⁸ Flock MR, Kris-Etherton PM. Dietary Guidelines for Americans 2010: implications for cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13(6):499-507.
- ¹⁰⁹ Mozaffarian D, Cao H, King IB, Lemaitre RN, et al. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010;153(12):790-99.
- ¹¹⁰ Mozaffarian D, Cao H, King IB, Lemaitre RN, et al. Circulating palmitoleic acid and risk of metabolic abnormalities and new-onset diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(6):1350-58.
- ¹¹¹ Roussel MA, Hill AM, Gaugler TL, West SG, Heuvel JP, et al. Beef in an Optimal Lean Diet study: effects on lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(1):9-16.
- ¹¹² German JB, Gibson RA, Krauss RM, Nestel P, et al. A reappraisal of the impact of dairy foods and milk fat on cardiovascular disease risk. *Eur J Nutr*. 2009;48(4):191-203.

Considerazioni conclusive

- ¹¹³ Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, et al; American Cancer Society 2010 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(1):30-67.

- ¹¹⁴ Lørgen MD, Salen P. New insights into the health effects of dietary saturated and omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *BMC Med.* 2012 May 21;10(1):50.
- ¹¹⁵ Simell O, Niinikoski H, Rönnemaa T, Raitakari OT, et al; STRIP Study Group. Cohort Profile: the STRIP Study (Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project), an Infancy-onset Dietary and Life-style Intervention Trial. *Int J Epidemiol.* 2009 Jun;38(3):650-5.
- ¹¹⁶ Valsta LM, Tapanainen H, Sundvall J, Laatikainen T, et al. Explaining the 25-year decline of serum cholesterol by dietary changes and use of lipid-lowering medication in Finland. *Public Health Nutr* 2010; 13: 932–38
- ¹¹⁷ Vartiainen E, Laatikainen T, Peltonen M, Juolevi A, et al. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int J Epidemiol.* 2010 Apr;39(2):504-18.
- ¹¹⁸ Samieri C, Féart C, Proust-Lima C, Peuchant E, et al. Olive oil consumption, plasma oleic acid, and stroke incidence: the Three-City Study. *Neurology.* 2011;77(5):418-25.
- ¹¹⁹ Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125(1):e2-e220.
- ¹²⁰ Voigh BJ, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet.* 2012 May 17. [Epub ahead of print]
- ¹²¹ Cocchi M, Lercker G. Il colesterolo è un problema per gli esseri viventi o è la molecola che ne consente la sopravvivenza? Alcune considerazioni sulle membrane cellulari. *Progress In Nutrition* 2011; 13(4):239-48.
- ¹²² Stamler J. Diet-heart: a problematic revisit. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(3):497-9.
- ¹²³ Mozaffarian D. The great fat debate: taking the focus off of saturated fat. *J Am Diet Assoc.* 2011;111(5):665-66.
- ¹²⁴ Cocchi M, Tonello L, Bosi S, Cremonesi A, Castriota F, Puri B, Tsaluchidu S. Platelet oleic acid as ischemic cardiovascular disease marker. *BMJ, Electronic letter to the editor.* 2007. ISSN 0959-8138.
- ¹²⁵ Cocchi M, Tonello L, Cappello G, Tarozzi G, Nabacino L, et al. Membrane platelet fatty acids: biochemical characterisation of the ischemic cardiovascular disease, characteristics of the paediatric age, through an artificial neural network interpretation. *Pediatr Med Chir.* 2008;30(1):25-30.
- ¹²⁶ Cocchi M, Tonello L, Tsaluchidu S, Puri BK. The use of artificial neural networks to study fatty acids in neuropsychiatric disorders. *BMC Psychiatry.* 2008;8 Suppl 1:S3.
- ¹²⁷ Cocchi M, Tonello L, Lercker G. Fatty acids, membrane viscosity, serotonin and ischemic heart disease. *Lipids Health Dis.* 2010;9:97.
- ¹²⁸ Cocchi M, Tonello L. Bio molecular considerations in Major Depression and Ischemic Cardiovascular Disease. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2010;10(2):97-107.