

OLIO DI OLIVA, DAGLI ACIDI GRASSI AGLI ANTIOSSIDANTI

**di Carmelo Vazzana,
vice presidente Unasco**

Le lipoproteine a bassa densità sono le particelle che trasportano la maggior parte del colesterolo nel plasma. Viene generalmente accettata la teoria secondo la quale l'aumento dei livelli di lipoproteine a bassa densità abbia un ruolo eziologico nell'insorgenza dell'aterosclerosi e delle patologie cardiocoronariche. Sembra che queste lipoproteine, praticamente innocue allo stato "originario", rappresentino un vero pericolo all'interno della parete arteriosa, qualora vengano alterate da un processo di ossidazione. La possibilità di ossidarsi per le lipoproteine a bassa densità dipende da fattori sia interni (endogeni) che esterni (esogeni). Tra gli ultimi, gli agenti nutrizionali sono estremamente importanti, soprattutto per quanto riguarda i tipi di acidi grassi e le vitamine antiossidanti presenti nell'alimentazione. Questo documento riesamina i meccanismi dell'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità e il ruolo dei fattori nutrizionali nella prevenzione di questo processo.

L'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (nell'aterogenesi)

Metà del colesterolo presente nel sangue è trasportato dalle lipoproteine a bassa densità, particelle sferiche composte da grassi e proteine e formate da un monostrato esterno contenente la proteina denominata apolipoproteina B (apo B), disposta attorno ad un nucleo centrale contenente trigliceridi e/o esteri del colesterolo (grassi non-polari). Una particella di queste lipoproteine contiene circa 3600 acidi grassi, la metà dei quali è di tipo polinsaturo. Le lipoproteine a bassa densità contengono anche antiossidanti, tra i quali il più importante è l'alfa-tocoferolo (vitamina E).

L'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (perossidazione) è una reazione a catena originata dai radicali liberi, che reagiscono soprattutto a contatto con l'ossigeno. Gli acidi grassi polinsaturi sono particolarmente predisposti alla perossidazione dei lipidi e alla divisione in una serie di prodotti che si legano alle apo B delle lipoproteine a bassa densità.

Queste ultime possono essere ossidate in vitro mediante il contatto con i macrofagi (derivati da grandi cellule chiamate monociti), con le cellule muscolari lisce e quelle endoteliali oppure con ioni di metalli (rame o ferro). Il processo di ossidazione delle lipoproteine a bassa densità in vivo non è molto conosciuto e si pensa che possa essere inibito dalla presenza nel plasma di antiossidanti, come ad esempio l'acido ascorbico (vitamina C). E' più probabile quindi che l'ossidazione di queste lipoproteine si verifichi a livello della parete arteriosa piuttosto che nel circolo ematico. Le lipoproteine a bassa densità contenenti vitamina E, invece, sono meno soggette al processo di ossidazione,

che si verifica probabilmente solo quando le "difese" antiossidanti sono scarse e soprattutto quando vi è carenza di alfa-tocoferolo.

L'ossidazione delle lipoproteine e l'aterosclerosi - Il processo di insorgenza dell'aterosclerosi ha inizio essenzialmente nel momento in cui le lipoproteine penetrano nella parete arteriosa e vengono intrappolate nell'intima, dove sono sottoposte a modificazioni di tipo ossidativo. I macrofagi (le cellule che si formano quando i monociti, provenienti dal circolo, passano attraverso la parete dell'arteria) fagocitano avidamente queste lipoproteine a bassa densità modificate contribuendo alla loro trasformazione in cellule schiumose. L'accumulo di cellule schiumose nell'intima determina la formazione di strie lipidiche. Queste non producono un'ostruzione significativa dell'arteria, ma vengono gradualmente convertite, con un meccanismo simile alla formazione di cicatrici, in placche fibrose, che a loro volta si trasformano gradualmente in lesioni aterosclerotiche, responsabili della maggior parte degli eventi clinicamente rilevabili.

L'olio di oliva e l'ossidazione delle lipoproteine - Gli acidi grassi alimentari possono influenzare l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità in svariati modi. La quantità e la composizione dei grassi saturi alimentari, ad esempio, concorrono a determinare la quantità di queste lipoproteine all'interno della parete arteriosa. E' stato poi provato che la sostituzione di grassi saturi alimentari con grassi monoinsaturi o polinsaturi riduce i livelli di lipoproteine a bassa densità, diminuendo quindi la quantità di queste particelle nella parete dell'arteria e di conseguenza la quantità (e la composizione) di lipoproteine disponibili per l'ossidazione. Grazie al suo alto contenuto di acidi grassi monoinsaturi, l'olio di oliva previene il processo di ossidazione, (vedere la sezione intitolata "Effetti degli acidi grassi alimentari sull'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità") e attraverso potenti antiossidanti, quali la vitamina E e i composti fenolici, qui di seguito descritti, offre alle lipoproteine a bassa densità un'ulteriore e valida protezione.

Gli effetti degli acidi grassi alimentari sull'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità

E' stata ampiamente esaminata la reale correlazione fra l'uso di acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi e la riduzione della predisposizione all'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità. Studi sperimentali sul coniglio mostrano che le lipoproteine a bassa densità ricche di acido oleico (l'acido grasso principale dell'olio di oliva) sono molto resistenti all'ossidazione. Questi dati vengono confermati anche da studi sull'alimentazione: è stato infatti dimostrato che esiste una stretta correlazione fra il contenuto di lipoproteine a bassa densità in acido linoleico (il principale acido grasso polinsaturo alimentare che si trova prevalentemente negli oli vegetali) e il processo di ossidazione. Tale processo risulta inoltre particolarmente accentuato in presenza di un'alimentazione ricca di acidi grassi polinsaturi rispetto a un regime nutrizionale basato essenzialmente sull'utilizzo di acidi grassi monoinsaturi. Si è poi cercato anche di comprendere se tale effetto fosse dovuto all'azione catalizzante degli acidi grassi polinsaturi o all'azione inibitrice che gli acidi grassi monoinsaturi esercitano sul processo di ossidazione delle lipoproteine a bassa densità. Si è osservato che all'aggiunta di olio di oliva all'alimentazione corrisponde una diminuzione del contenuto in acido linoleico delle lipoproteine a bassa densità, una riduzione della fagocitosi da parte dei macrofagi e una minore suscettibilità

all'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità.

Attività degli acidi grassi alimentari - Alcuni acidi grassi alimentari possono modificare la composizione della membrana cellulare dei monociti, aumentando quindi la produzione di radicali liberi e determinando effetti proossidanti. Uno studio ha confrontato gli effetti di un'alimentazione arricchita di acidi grassi monoinsaturi e acidi grassi polinsaturi n-3 (presenti nell'olio di pesce) o n-6 (acido linoleico) sulla produzione di anione superossido (un radicale libero) nei monociti e nei macrofagi. Solo gli acidi grassi n-3 hanno determinato una riduzione nella produzione di radicali liberi, mentre i monociti con l'introduzione di acidi grassi monoinsaturi o polinsaturi della serie n-6 non hanno presentato nessun cambiamento significativo e nessun aumento nei livelli di questo parametro. I meccanismi di questo fenomeno sono ignoti, e questi risultati non sono stati più riprodotti. Saranno quindi necessarie ulteriori indagini sul ruolo dei diversi acidi grassi nell'attività cellulare proossidante; tuttavia le cellule contenenti una quantità maggiore di acidi grassi monoinsaturi sono meno sensibili al danno ossidativo (rispetto agli acidi grassi polinsaturi 6-n), probabilmente come risultato della composizione della membrana cellulare di tali sostanze.

I costituenti antiossidanti dell'olio di oliva - Lo stress ossidativo può giocare un ruolo determinante nell'insorgenza di diverse malattie croniche come le patologie cardiocoronariche e il cancro. La possibilità che antiossidanti alimentari, come quelli presenti nell'olio di oliva, svolgano un'azione protettiva nei confronti dell'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità ha dato inizio a una serie di studi epidemiologici e di interventi sanitari.

La vitamina E - Alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato che dosi elevate di vitamina E, assunte per un periodo di almeno due anni, riducono significativamente il rischio di malattie cardiocoronariche (31-65%); questi dati non hanno tuttavia trovato riscontro in esperimenti a breve termine con dosaggi inferiori. Alle stesse conclusioni è giunta la maggior parte delle indagini randomizzate che prevedevano la somministrazione di vitamina E. Questi studi però non erano stati progettati per valutare dati cardiologici: la loro durata era troppo ridotta e le dosi di vitamina consigliate erano subottimali. Attualmente sono in corso alcuni grandi studi che potrebbero portare ad una conclusione definitiva. Per ora è stato completato solo lo studio denominato Cambridge heart antioxidant study (Chaos). I risultati di questa indagine in doppio cieco, controllata con placebo, su 2000 pazienti con patologia cardiocoronarica documentata, hanno indicato che l'assunzione di vitamina E ad alte dosi può ridurre significativamente l'incidenza di eventi cardiaci non fatali ma non ha alcun impatto sulla mortalità globale.

Gli studi sugli interventi sanitari sono stati invece oggetto di accese critiche, in quanto si suppone che pochi anni di trattamento siano insufficienti per dimostrare gli effetti positivi degli antiossidanti: potrebbe infatti essere necessario assumere queste sostanze per almeno 20 anni prima di osservare effetti clinici positivi.

E' stato inoltre dimostrato che l'aggiunta di vitamina E determina un aumento dell'alfa-tocoferolo sia nel plasma che nelle lipoproteine a bassa densità, le quali risultano anche più resistenti all'ossidazione in vitro. Si è poi osservato che esiste un rapporto direttamente proporzionale fra il livello di resistenza di tali particelle e il dosaggio di vitamina assunto. La resistenza all'ossidazione è

più elevata anche in individui che non assumono quantità supplementari di vitamina, ma che presentano livelli plasmatici di tocoferolo più elevati, rispetto ai soggetti con livelli basali inferiori.

I componenti fenolici - I fenoli semplici e gli acidi fenolici, come ad esempio i flavonoidi, riescono ad eliminare e detossificare i radicali liberi e le lipoproteine a bassa densità più resistenti all'ossidazione nonché ad inibire la perossidazione lipidica. I composti fenolici hanno anche un effetto antinfiammatorio e antiemorragico.

I benefici sulla salute apportati dai flavonoidi fenolici, sono stati registrati nel corso degli studi "Seven Countries" e "Zutphe Elderly": si è infatti osservato che l'assunzione media di flavonoidi è correlata in maniera inversa e indipendente alla mortalità cardiaca. Sono tuttavia necessarie ulteriori indagini per confermare le proprietà cardioprotettive di tali sostanze.

Riassunto e conclusioni- E' stato ampiamente provato che le modificazioni ossidative delle lipoproteine a bassa densità hanno un ruolo cruciale nell'aterogenesi. Il processo di ossidazione di tali particelle inizia con la perossidazione degli acidi grassi polinsaturi al loro interno. Questo significa quindi che il processo di ossidazione delle lipoproteine a bassa densità dipende essenzialmente dalla loro composizione in acidi grassi. Tale composizione, che determina la suscettibilità all'ossidazione, può essere influenzata dagli acidi grassi alimentari: diete ricche di acidi grassi monoinsaturi, ad esempio, rendono queste lipoproteine più resistenti alle modificazioni ossidative rispetto alle alimentazioni ricche di acidi grassi polinsaturi, fra i quali l'acido linoleico. Il regime nutrizionale esercita una certa influenza anche sulla composizione in acidi grassi delle membrane cellulari: una dieta ricca di acidi grassi monoinsaturi favorisce un contenuto elevato di queste sostanze nelle membrane cellulari, inducendo nelle cellule stesse una resistenza più elevata al danno ossidativo.

Un'ulteriore protezione contro gli eventi ossidativi è determinata dalla presenza di antiossidanti alimentari come le vitamine E e C, i flavonoidi etc. Studi recenti in vitro indicano che non solo l'alfa-tocoferolo, ma anche i composti fenolici, possono inibire l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità e ridurre di conseguenza il rischio di aterosclerosi. Saranno comunque necessarie ulteriori indagini per comprendere pienamente i meccanismi di azione dei composti fenolici in vivo.

La maggior parte degli studi aventi come oggetto la dieta mediterranea hanno esaminato principalmente gli effetti positivi a livello cardiovascolare associati ad una ridotta assunzione di grassi saturi, e a un livello elevato di acidi grassi monoinsaturi, nonché di carboidrati complessi e di fibre. I dati attuali suggeriscono che un effetto protettivo nei confronti delle patologie cardiocoronariche, probabilmente del cancro e di altre malattie potrebbe essere esercitato da altre sostanze presenti nella dieta mediterranea, come ad esempio gli antiossidanti contenuti non solo nella frutta e nella verdura bensì anche nell'olio d'oliva.

L'elevata assunzione di acidi grassi monoinsaturi attraverso il consumo di olio di oliva, può associare i vantaggi derivanti dalla riduzione del colesterolo con la diminuzione delle lipoproteine a bassa densità e l'inibizione dell'ossidazione cellulare.

Olio di oliva e aterosclerosi - Nel 1833 Lobstein introdusse il termine di "arteriosclerosi" per indicare la sofferenza distrettuale o generalizzata dell'apparato vascolare propria dell'età presenile e senile, caratterizzata da indurimento delle arterie. Il termine di "aterosclerosi" fu coniato successivamente da Marchand (1904) per descrivere una forma di arteriosclerosi con contemporanea alterazione delle tuniche intima e media delle arterie, utilizzando il termine "ateroma" dalla parola greca "athere" (pappa) impiegato nell'antica Grecia per definire una formazione cutanea contenente pus di consistenza poltacea. In analogia con la lesione cutanea, Halter, nel 1940 definì "ateromi" le placche giallastre delle arterie. Attualmente il termine aterosclerosi è universalmente accettato e la sua definizione è stata stabilita per convenzione dall'Oms nel 1957 come: "una combinazione variabile di alterazioni intimali delle arterie consistenti nell'accumulo locale di lipidi, complessi di carboidrati, sangue e prodotti del sangue, tessuto fibroso e depositi di calcio, con alterazioni associate della tunica media". L'aterosclerosi costituisce una delle malattie più diffuse nei paesi industrializzati nei quali rappresenta la principale causa di morte. L'eziopatogenesi è complessa e multifattoriale: accanto ad alcuni elementi chiaramente legati alla predisposizione genetica, esistono numerosi fattori di rischio che concorrono all'instaurarsi e/o all'aggravarsi della lesione.

I più importanti sono il fumo, l'ipertensione e l'ipercolesterolemia. Accanto a questi devono essere segnalati l'età (45-55 anni), il sesso maschile, il diabete, la gotta, l'obesità, l'ipertrigliceridemia, i contraccettivi orali e l'inattività fisica. Numerose ricerche cliniche, sperimentali e soprattutto epidemiologiche, condotte negli ultimi decenni, hanno posto in evidenza come l'incidenza dell'aterosclerosi sia strettamente correlata alle abitudini alimentari delle popolazioni. Esiste infatti una netta prevalenza nelle nazioni ad elevato sviluppo economico rispetto a quelle in via di sviluppo, ed anche tra le nazioni ad alto regime di vita si nota una precisa differenza a seconda delle differenze alimentari regionali. E' stato così dimostrato come un'alimentazione ricca in grassi animali favorisca il disordine del metabolismo lipidico (ipercolesterolemia) che sta alla base della patogenesi della placca ateromatosa e come un aumento dei livelli del colesterolo plasmatico costituisca uno dei più importanti fattori di rischio della malattia. Nell'intento di chiarire i rapporti patogenetici tra l'alimentazione e la comparsa della placca ateromatosa, numerosi ricercatori hanno condotto studi sistematici tra le diverse popolazioni confrontando il tipo di dieta con l'incidenza della malattia. Il più importante tra questi è il "Seven Countries Study" da cui si è potuto documentare come esista uno stretto parallelismo tra la diffusione delle malattie cardiovascolari e l'eccesso dei grassi animali i quali, per il loro elevato contenuto in acidi grassi saturi, innalzano i livelli del colesterolo plasmatico. Al contrario, si è potuto anche documentare come gli oli vegetali, ricchi in acidi grassi insaturi, esercitano un'azione protettiva ipocolesterolemizzante ed antiaterogena. Nessun effetto invece, né ipercolesterolemizzante, né ipocolesterolemizzante, venne segnalato per gli acidi grassi monoinsaturi, come l'oleico, di cui è ricco l'olio di oliva. E' doveroso, però, precisare che non tutto il colesterolo plasmatico è aterogeno, ma solo quello legato alle lipoproteine a bassa densità (Vldl ed Ldl) ed in particolare quello legato alle Ldl, mentre la frazione del

colesterolo legata alle Hdl sembra avere un significato protettivo in quanto queste lipoproteine hanno il compito di rimuovere il colesterolo libero dalle cellule, esterificarlo ad opera del Lcat, e trasportarlo al fegato da dove viene allontanato con la bile.