

Volume 36, Numero 2

Marzo-Aprile 2014

N. 199

ISSN 0391-5387

LA PEDIATRIA MEDICA E CHIRURGICA

Medical and Surgical Pediatrics

SAGGIO GRATUITO
FUORI CAMPO APPLICAZIONE IVA

LA PEDIATRIA MEDICA E CHIRURGICA

Volume 36, Numero 2, Marzo-Aprile 2014

<p>Il burro amore miogiaioa, amarezza e riabilitazione non solo colesterolo e acidi grassi saturi “Butter, my love” Joy, Sorrow and Rehabilitation: Not simply Cholesterol and Unsaturated Fatty Acids</p>	<p>G. Caramia,</p>	<p>p.</p>	<p>65</p>
<p>Il consenso informato Informed consent</p>	<p><i>M. Nefeli Gribaudo</i></p>	<p>p.</p>	<p>74</p>
<p>Valutazione del rischio psicopatologico e dell'autostima in pazienti operati per ipospadia Psychopathologic risk assessment and self-esteem in patients undergoing hypospadias surgery</p>	<p><i>A. Marte, L. Pintozzi, M. Prezioso, M. Borrelli, S. Pisano</i></p>	<p>p.</p>	<p>77</p>
<p>Citologia su agoaspirato nelle linfadenopatie superficiali in età pediatrica Fine-needle aspiration cytology in children with superficial lymphadenopathy</p>	<p><i>F. De Corti, G. Cecchetto, R. Vendraminelli, G. Mognato</i></p>	<p>p.</p>	<p>80</p>
<p>Addome acuto in età pediatrica: una sfida continua. Due casi clinici: volvolo intestinale su residuo del dotto onfalo mesenterico e strangolamento ileale su appendice epiploica cecale Acute abdomen in children: a continuous challenge. Two cases report: Meckel's Diverticulum with Small Bowel Volvulus and Internal Herniation related to Epiploic Appendagitis mimicking acute appendicitis</p>	<p><i>M. Gasparella, M. Ferro, M. Marzaro, C. Benetton, C. Zanatta, F. Zoppellaro</i></p>	<p>p.</p>	<p>83</p>
<p>Lung abscess in a child secondary to Mycoplasma pneumoniae infection Ascesso polmonare in un bambino secondario a infezione da Mycoplasma pneumoniae</p>	<p><i>E. Ruffini, L. De Petris, P. Candelotti, M. Tulli, M. R. Sabatini, L. Luciani, A. Carlucci</i></p>	<p>p.</p>	<p>87</p>
<p>Laparoscopic management of an isolated left fallopian tube torsion due to twisted Morgagni Hydatid in a pre-menarcheal girl Trattamento laparoscopico della torsione isolata della tuba uterina e dell'Idatide di Morgagni in epoca pre-menarcale</p>	<p><i>M. Cimador, F. Siracusa, M. Pensabene</i></p>	<p>p.</p>	<p>90</p>

Il burro amore mio gioia, amarezza e riabilitazione: non solo colesterolo e acidi grassi saturi

"Butter, my love" Joy, Sorrow and Rehabilitation: Not simply Cholesterol and Saturated Fatty Acids

G. Caramia¹

Key words: Cholesterol, saturated fatty acids, coronary heart disease, membrane viscosity, serotonin, depression, artificial neural network, sirtuin 1 and sirtuin 3

Abstract

The author refers to his "love" for butter and joy to eat and enjoy, during his childhood, bread, butter and jam at a time in which butter was still made with milk from cows that grazed and/or ate the hay. Subsequently the great bitterness occurred, due to the fact that many distinguished researchers have attributed to the saturated fatty acids (SFA) and cholesterol, abundant in butter, the origin of atherosclerotic cardio vascular diseases (CVD) epidemic exploded in North America from the years 1920-1930. This happened in spite of the fact that various data did not overlap, and also that the most famous of cardiologists, worldwide known at the time, had written and pointed out that, if such a condition were caused by saturated fat animals, a corresponding increase in their consumption in the diet would be recorded, while it had actually dropped 20 percent. The prestige of some, alongside the desire to win their case, associated to the modest epidemiological skills of the time, have led them to fall into the error of "cherry picking", i.e. to choose only those data in support of their theory while ignoring others that contradicted that, for decades, the SFA were banned by encouraging the consumption of margarine and vegetable oils.

Only in recent times it has emerged from indisputable surveys, that in the diet, if an excess of SFA is harmful, even an excess of simple

carbohydrates or protein or polyunsaturated fatty acids omega-6 are responsible for atherosclerotic CVD. The problem is not to eliminate from the SFA diet, as they look toxic while actually in some situations are indispensable, but to reach a correct balance of all the different nutrients in the diet, and not only of the SFA, plus physical activity. Butter, then, also in the light of new and important acquisitions, was rehabilitated. This brings to mind a claim issued by Hippocrates (460-377 BC), the pioneer of Western medicine, about 2400 years ago: *"If you were to give each the right amount of nourishment and exercise, we found the road to health"*.

Riassunto

L'autore accenna al suo "amore" per il burro e la gioia di mangiare e gustare, durante la sua infanzia, pane burro e marmellata quando il burro veniva ancora fatto con il latte di vacche che pascolavano e/o mangiavano il fieno.

Successivamente la grande amarezza perché numerosi illustri studiosi avevano attribuito agli acidi grassi saturi (SFA) e al colesterolo, abbondanti anche nel burro, l'epidemia di CVD aterosclerotica esplosa nell'America del Nord dagli anni 1920-1930. Questo nonostante vari dati non concordassero e il più illustre cardiologo, a livello mondiale del tempo, avesse scritto e fatto rilevare che se tale patologia fosse dipesa dai grassi saturi animali, si sarebbe dovuto registrare un corrispondente aumento del loro consumo nella dieta mentre in realtà era sceso del 20%. Il prestigio di alcuni, con il desiderio di far prevalere le loro ipotesi, associato alle modeste competenze epidemiologiche del tempo, li hanno indotti a cadere nell'errore del "cherry picking" cioè di scegliere solo quei dati a favore della loro teoria ignorando gli altri che la smentivano per cui, per decenni, gli SFA sono stati messi al bando favorendo il consumo di margarina e gli oli di semi.

Solo recentemente è emerso, da indagini inconfutabili, che nella dieta, se un eccesso di SFA è dannoso, anche un eccesso di carboi-

¹ Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia
Azienda Specializzata Materno Infantile "G. Salesi" - Ancona

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):

Prof. Giuseppe Caramia
Via E. Toti n° 1 - 60123 ANCONA
Tel. 071 36938
Fax. 071 3589180
E-mail: caramiagm@libero.it
Cell. 3356166470

drati semplici o di proteine o di acidi grassi polinsaturi omega-6 sono responsabili di malattie cardiovascolari (CVD) aterosclerotica. Il problema non è pertanto quello di eliminare dalla dieta gli SFA, in quanto tossici mentre in realtà in alcune situazioni sono indispensabili, ma il corretto equilibrio di tutti i vari nutrienti della dieta, e non solo degli SFA, a cui si aggiunge l'attività fisica. Il burro quindi, anche alla luce di nuove ed importanti acquisizioni, è stato riabilitato.

Questo richiama alla mente quanto affermava Ippocrate (460-377 a.C.), padre della medicina occidentale, circa 2400 anni fa: *“Se si riuscisse a dare a ciascuno la giusta dose di nutrimento ed esercizio fisico, avremmo trovato la strada per la salute”*.

Pane, burro e zucchero e, soprattutto nei giorni di festa, pane burro e marmellata, ovviamente fatta in casa, era la mia merenda preferita e, il burro, l'amore della mia infanzia.

Verso la fine degli anni 1950 però, l'Anti-Coronary Club e Jolliffe Norman (1892-1963) Direttore del Nutrition Bureau of the New York Health Department ed altri ricercatori, fra i quali Ancel Keys (1904-2004), per il notevole aumento della patologia aterosclerotica cardiovascolare, avanzano l'ipotesi che i grassi saturi ed il colesterolo dei cibi animali innalzano il colesterolo nel sangue.^{1,2} Inizia così una ricerca in cui la margarina sostituisce il burro e i grassi saturi animali e l'American Heart Association (AHA) presenta l'*ipotesi lipidica* e lancia la *“Prudent diet”* nella quale carne, uova, lardo e burro, vengono sostituiti da pollo, cereali, ed in particolare da margarina ed olio di mais o di semi vari, dimenticando che questi ultimi derivano da farine che, dopo essere state immerse in benzene o simili solventi per separare la parte grassa, subiscono vari altri trattamenti chimici per cui, secondo alcuni, se non fossero in uso da anni, oggi troverebbero non poche difficoltà ad essere immessi nel commercio.^{1,3}

Ancel Keys, illustre biologo, fisiologo ed epidemiologo americano, noto in quanto ideatore della razione K, il pasto completo dei militari americani nelle operazioni di guerra in modo che potessero nutrirsi adeguatamente in ogni emergenza, è stato il primo, e quindi un pioniere, in un'epoca in cui le conoscenze scientifiche ed epidemiologiche erano alquanto modeste, ad esaminare sistematicamente, in popolazioni diverse, la relazione tra stile di vita, dieta e tasso di infarto cardiaco ed ictus. Il suo studio epidemiologico in soggetti di sette paesi di nazioni diverse (in realtà l'indagine è stata condotta in 22 paesi di nazioni diverse), iniziato dopo approfondite ricerche nel 1956, ha fornito, dopo alcuni anni, dei dati dai quali sembrava esserci una correlazione diretta ed evidente tra consumo di grassi animali, in particolare grassi saturi (SFA), e prevalenza di malattie cardiovascolari (CVD) aterosclerotiche. E' così nata prima l'ipotesi che collegava i grassi alimentari alle CVD aterosclerotiche, *ipotesi lipidica*, e, successivamente poiché gli oli vegetali, che sono per lo più composti di grassi insaturi, contribuiscono ad abbassare i livelli del colesterolo ematico, mentre i SFA tendono ad aumentarlo, è stato sostenuto che l'alto consumo di SFA provoca elevati livelli di colesterolo nel sangue che, a sua volta, provoca le CVD: *“Diet heart hypothesis”*.^{2,4}

Da qui, ma non solo, sono seguiti quelli che potremmo definire gli anni bui, quelli dell'oscurantismo sul ruolo nutrizionale del burro ed, in parte, anche dell'uovo, per il loro contenuto di SFA e colesterolo, in quanto con il passare degli anni illustri studiosi, la World Health Organization e le US Dietary Guidelines, convinti di tale ipotesi, hanno raccomandato un'assunzione giornaliera di calorie, come SFA, inferiore al 10% delle calorie totali e l'American Heart Association, inferiore al 7%.⁵⁻⁸

Alla luce di questi studi, e di altri che sono seguiti, le industrie produttrici di oli di semi, principali beneficiarie di tali ipotesi, hanno, a scopo concorrenziale, promosso e finanziato numerose iniziative per supportarle cercando di mettere ulteriormente in cattiva luce cibi di tradizioni millenarie.⁹⁻¹¹

Con il senno di poi però è emerso che, nell'indagine di Ancel Keys, ci sono due grossi difetti: gli studi epidemiologici ed osservazionali non possono dimostrare adeguatamente che un fenomeno è causato da una variabile specifica in quanto ci possono sempre essere altre variabili confondenti che cambiano il risultato finale. Dove il consumo di cibi con abbondanti grassi saturi e il tasso di malattie cardiache sono elevati, altre variabili come stile di vita, consumo di frutta e verdura, alcolici, livelli di attività fisica, sovrappeso e peggio ancora obesità, fumo, inquinamento atmosferico ecc, possono influenzare il tasso di malattie cardiovascolari. I suddetti studi di Keys, possono quindi far prospettare un'ipotesi che però deve essere verificata con ulteriori indagini e controlli adeguati.

Altro errore è quello di innamorarsi di una personale ipotesi e di scegliere, come in un conflitto di interessi, solo i dati che la sostengono ignorando oppure omettendo quelli non favorevoli, errore che gli americani definiscono *“cherry picking”* e in cui spesso cadono gli scienziati ma, ancor più, magistrati, manager e uomini di potere, con i gravi danni che ne derivano.

Nel caso di Ancel Keys, la ricerca per lo studio ha coinvolto 22 paesi, ma Keys ha scelto di considerare solo 7 di quei paesi (in verità a sua discolpa in alcuni dei quali si consumava prevalentemente olio d'oliva). Però, se avesse preso in considerazione tutti i 22 paesi, non avrebbe trovato delle evidenti correlazione tra CVD e consumo di SFA.

A conferma di ciò soggetti di alcuni paesi, come Francia e Olanda, hanno un elevato consumo di grassi saturi ma un'incidenza molto bassa di CVD, mentre soggetti di altri paesi come la Finlandia e l'Australia che assumono minori quantità di SFA, hanno un'incidenza molto elevata di CVD.

Contemporaneamente inoltre uno dei più noti cardiologi a livello mondiale di quel tempo, l'americano Paul Dudley White (1886 - 1973), in varie occasioni e scritti aveva segnalato che, prima degli anni 1920 le malattie coronariche erano una rarità negli Stati Uniti mentre quarant'anni dopo, l'incidenza di tali patologie era drammaticamente aumentata tanto da diventare la principale causa di morte. Se la patologia cardiaca fosse dipesa dal consumo di grassi saturi, si sarebbe dovuto registrare un corrispondente aumento del consumo di grassi animali nella dieta americana. In realtà, in tale periodo, la percentuale di grassi animali nella dieta tradizionale americana è scesa dall'83% al 62% e, il consumo di burro è crollato da diciotto sterline a persona per anno a quattro.¹²

Anche una vecchia indagine condotta nel popolo Masai, in Africa, ha evidenziato che nonostante la loro dieta ricca di SFA, poiché consumano circa 5 litri al giorno tra yogurt e latte fresco, la colesterolemia è a livelli accettabili tanto da aver fatto ipotizzare la presenza nel latte di un qualche fattore benefico (milk factor??) imprecisato. Secondo tale ipotesi la popolazione era così protetta da una dieta ricca di grassi saturi.¹³

Devo però dirlo: il Dr Ancel Keys mi è stato sempre molto caro, soprattutto perché, innamorato dell'Italia, del suo cibo e dell'olio extravergine d'oliva, ha passato ben 40 degli ultimi anni della sua vita centenaria a Pioppi, un villaggio di pescatori del comune di Pollica nel Cilento, vicino Salerno, dove, studiando i vari alimenti della dieta degli abitanti, è divenuto il teorizzatore della così detta "Dieta Mediterranea" facendo del piccolo paese la Capitale Mondiale della Dieta Mediterranea.

Da quanto ora riportato, le prime crepe nella "Diet heart hypothesis" sono risultate evidenti fin dall'inizio e nel corso degli anni, l'ipotesi dello stretto legame fra assunzione di SFA, colesterolo e patologia cardiovascolare, formulata negli anni 1950, sostenuta anche da Ancel Keys e da prestigiose istituzioni, ha lentamente ma progressivamente perso di credibilità. Questo anche per la semplice constatazione che, fino al Neolitico, 12.000 anni fa circa e per alcuni millenni anche dopo, l'uomo mangiava gli animali che cacciava e la frutta e la verdura che raccoglieva. Degli animali mangiava prima di tutto gli organi interni, ricchi di grassi saturi e ricchissimi di colesterolo, fegato, visceri e cervello e poi il resto. Secondo alcuni studi, la composizione della dieta in termini di macronutrienti si componeva per il 20% di carboidrati, 65% di grassi e 15% di proteine. Quelli che sopravvivevano a ferite, traumi e alle molte malattie infettive, avevano una salute a dir poco eccezionale: non aumentavano di peso e non presentavano malattie degenerative. Solo con l'aumento della temperatura, dopo vari secoli, viene scoperta la fonte più economica degli alimenti ricca di carboidrati (CH), i cereali, alimenti il cui consumo si diffonde rapidamente.

Negli ultimi 50-60 anni, dai numerosi studi epidemiologici, metabolici e clinici e dagli animati confronti di opinioni, è emerso quanto segue:

- gli SFA e il colesterolo della dieta, inibiscono l'attività del recettore delle LDL, deputato alla loro eliminazione, e aumentano la produzione dell'apolipoproteina B (APO B), principale elemento proteico delle lipoproteine a bassa densità (LDL), delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e dei chilomicroni;
- 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;¹⁴⁻¹⁶
- 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.¹⁶⁻¹⁸ Molto pertanto dipende anche dalla quantità e qualità di lipidi contenuti nel latte, e latticini derivati, per cui, sotto questo aspetto, il problema non è ridurre o elimi-

nare dalla dieta tutti gli SFA ma cercare di conoscere la quantità e qualità presente nei vari alimenti per ridurre nella dieta quelli che aumentano il rapporto LDL/HDL;

- gli SFA assunti in quantità abbondanti non determinano uno spiccato aumento del colesterolo LDL se viene molto ridotto l'apporto di CH e viene fatta una significativa attività fisica evitando così l'incremento ponderale.^{10,19} 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.^{13,20} 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;²¹
- gli SFA assunti determinano effetti che dipendono anche da variabilità genetiche individuali. E' nota infatti l'associazione fra l'allele apoE4 e la maggiore produzione di LDL, con ipertrigliceridemia, obesità, insulino resistenza e quindi CVD e fra dimensione e densità delle LDL (LDL sottoclasse A più grandi e LDL sottoclasse B piccole e dense), per cui sono più o meno aterogene. Questi ed altri aspetti genetici andrebbero pertanto opportunamente indagati in quanto una loro più approfondita conoscenza potrebbe fornire utili indicazioni dieto-terapeutiche;¹⁴⁻¹⁷
- la ridotta assunzione di SFA comporta un aumento di altri alimenti nella dieta per raggiungere l'adeguata quantità di calorie necessarie al soggetto.^{14,17} Secondo alcuni dati della letteratura, se sono sostituiti con PUFA in quantità, pari al 5%-10% delle calorie totali, aumenta l'attività dei recettori delle LDL (LDLr) che le eliminano e il profilo delle LDL rientra nella normalità (LDL<90 mg/dL) con riduzione del rischio CVD e della mortalità.^{16,17,22-26} Se invece gli SFA sono sostituiti con una quantità isocalorica (5% delle calorie) di carboidrati (CH) semplici aumenta il rischio di CVD mentre diminuisce se i CH sono complessi. Però, se la quantità supera quella isocalorica, si ha obesità e quindi il rischio aumenta;²⁷⁻³⁰
- gli SFA sono stati e sono importanti nell'evoluzione dell'uomo: a conferma di ciò sono presenti in quantità maggiori nel latte materno e attivano la produzione delle VLDL, fornendo così combustibile prontamente utilizzabile, nei processi fisiologici come allattamento, crescita infantile, lotta alle infezioni, esercizio fisico;³¹⁻³³
- 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 la presenza del colesterolo, deputato anche a tale funzione, è scarsa.^{31,32} Anche se nei bambini la composizione degli acidi grassi nelle membrane delle piastrine è più ricca di acido stearico, di quelle di adulti ischemici, non sono noti casi di ischemia a quelle età.³⁴⁻³⁹ Questo può solo significare che la composizione delle membrane deve essere così saturata e rigida nei bambini, ma solo a fini protettivi. La spiegazione plausibile di questa situazione è riconducibile proprio alla scarsa presenza di colesterolo nelle membrane dei bambini, in quanto poco biosintetizzato.³³ Il colesterolo, oltre ad essere il precursore della vitamina D, dei sali biliari, degli ormoni steroi-

dei e degli ormoni sessuali (androgeni, estrogeni, progesterone), è indispensabile per la formazione e riparazione delle membrane cellulari e per il loro equilibrio di fluidità in tutto l'organismo e, nelle cellule nervose, anche per l'equilibrio psicosomatico. Dopo l'adolescenza, per la maggiore produzione di colesterolo, le membrane cellulari ne contengono quantità adeguate per il loro equilibrio di fluidità per cui gli SFA non devono essere in eccesso. In quest'ottica s'inserisce l'acido oleico, un MUFA più stabile all'ossidazione, maggior costituente dell'olio extravergine d'oliva e in parte anche del burro (considerata la prevalenza dell'acido palmitico), in quanto l'organismo, al bisogno, trasforma l'oleico in stearico per irrigidire le membrane cellulari e viceversa trasforma l'acido stearico in oleico per fluidificarle.^{33,40}

Per via delle caratteristiche peculiari delle piastrine nel controllo del rischio depressivo e trombotico cardiaco, Cocchi e Tonello hanno condotto una ricerca il cui scopo era di comprendere quali acidi grassi delle piastrine potevano essere considerati markers della patologia depressiva e cardiovascolare ischemica.

Lo studio eseguito con il ricorso e la valutazione delle reti neurali artificiali non solo ha evidenziato nella ridotta quantità di acido oleico, un elemento di forte criticità della cardiopatia ischemica, ma ha anche dimostrato una forte capacità discriminante rispetto alla popolazione di controllo. In questo momento dove i fattori di rischio cardiovascolare sono sotto revisione sembrerebbe utile approfondire la posizione dell'acido oleico delle piastrine, unitamente all'acido linoleico e arachidonico, nel rischio cardiovascolare ischemico.^{39,41}

Altri studi hanno inoltre evidenziato che:

- anche una dieta lungamente protratta e molto ricca in proteine e povera in carboidrati è responsabile di CVD e che se si sostituiscono abbondantemente gli SFA con acido linoleico si ha ugualmente un aumento della mortalità per CVD;^{42,43}
- gli SFA e il colesterolo non sono i soli ad essere correlati con l'aterosclerosi cardiovascolare e cerebrale: importante è, *in primis*, l'obesità, ed anche l'assunzione di colesterolo ossidato, di acidi grassi *trans*, lo stress ossidativo, i livelli di omocisteina, l'ipertensione, la trombofilia, la funzione endoteliale, la sensibilità all'insulina, il diabete, ecc.;^{22,44}

E' pertanto 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 attività fisica, è sovrappeso o obeso, un'aumentata assunzione di SFA e colesterolo si realizza una situazione che è certamente dannosa.^{19,45,46}

Mentre sono progredite, nel corso degli ultimi decenni, le conoscenze ed il confronto di opinioni sul ruolo degli SFA e del colesterolo nella patologia aterosclerotica, le continue ricerche hanno portato ad importanti acquisizioni. E' così emerso che il latte ed in particolare i lipidi del latte e del burro, ovviamente di vacche che pascolano o mangiano il fieno come un tempo, contengono una serie di composti, che determinano effetti benefici sulla salute, quali l'acido butirrico, la sfingomielina, la lecitina, l'acido linoleico coniugato, e, infine, la nicotinamide riboside (che stimola la produzione di Sirtuine, sostanze di curioso interesse) dei quali sintetizziamo le più recenti acquisizioni.

Acido butirrico (BA): acido grasso saturo a corta catena, è presente solo nel latte di ruminanti ed è contenuto in piccola quantità nel burro (circa il 4% della parte grassa). Tutti i triacilgliceroli del latte contengono una molecola di acido butirrico, potente inibitore della proliferazione e induttore della differenziazione e apoptosi in molte linee cellulari neoplastiche.

Nell'uomo è sintetizzato dalla flora batterica del colon durante la fermentazione, in ambiente anaerobico, di sostanze zuccherine e delle fibre vegetali per cui una dieta ricca di verdure, determina una concentrazione intestinale ottimale di acido butirrico.⁴⁷⁻⁴⁹ A livello intestinale rinforza la funzione di barriera della mucosa, svolge un'azione anti-infiammatoria in quanto inibisce il NF-KB, che riduce l'espressione di geni che producono citochine infiammatorie, quali TNF α , IL1 β , IL2, IL6, IL8, and IL12 per cui è stato utilizzato, per os e/o per clistere associato ad altri farmaci, con risultati soddisfacenti nella colite ulcerosa, nel morbo di Crohn e nella sindrome del colon irritabile. Previene inoltre lo stress ossidativo riducendo le specie reattive dell'ossigeno e sembra intervenire come preventivo e inibente del carcinoma del colon.^{47,49}

Nonostante la produzione di BA da parte della fermentazione del colon sia considerata importante per la prevenzione del cancro del colon, studi nell'animale suggeriscono che l'acido butirrico della dieta inibisca anche il carcinoma mammario.

Per la sua azione di stimolo fisiologico alla proliferazione degli enterociti normali e di inibizione delle cellule proliferative di carcinoma del colon aumentando l'acetilazione dell'istone in vitro, alcuni hanno parlato di "butyrate paradox".

Gli effetti extra intestinali dell'acido butirrico sono meno noti ma interessante è il suo impiego terapeutico in alcune emopatie ed in patologie metaboliche e neurologiche.⁴⁷ Con l'aminoacido glutamina, determina la formazione dell'acido gamma amino butirrico (GABA) neurotrasmettitore importante naturalmente presente nel sistema nervoso centrale e impiegato come farmaco per una certa azione anti-ansia e anti-convulsiva, in quanto aumenta la quantità disponibile di GABA.

Da quanto ora riportato l'acido butirrico sembra svolgere un importante ruolo non solo a livello intestinale per cui è di notevole interesse approfondire le reali azioni preventive e terapeutiche di questo acido grasso saturo a breve catena.

Sfingomielina (SM): è uno sfingolipide, cioè un lipide complesso contenente fosforo, costituito dalla sfingosina, che presenta il gruppo amminico -NH₂ combinato con un acido grasso (come l'acido nervonico, lignocericico o stearico) e il gruppo alcolico terminale esterificato con la fosfocolina. Forma assieme alla fosfatidilcolina, alla fosfatidilserina e alla fosfatidiletanolamina il complesso di fosfolipidi fondamentali nella regolazione della fluidità della membrana cellulare. Nell'uomo la sfingomielina costituisce l'85% degli sfingolipidi totali delle membrane cellulari e dei lipidi del sangue e, con le alte concentrazioni di colesterolo svolge un ruolo importante nel controllo della loro struttura.⁵⁰

La sfingomielina ed altri sfingolipidi, hanno significative caratteristiche di legare l'idrogeno fattore che risulta importante nelle fun-

zioni di tali fosfolipidi di membrana e sono presenti nel latte di vacca come risulta da indagini con “Cromatografia liquida accoppiata in parallelo a due spettrometri: uno di massa (MS) e l'altro di risonanza magnetica nucleare (NMR) al fosforo 31”.^{51,52}

La SM è particolarmente abbondante nella sostanza bianca e nel rivestimento di mielina che circonda e isola elettricamente gli assoni delle cellule nervose: la sua concentrazione aumenta parallelamente allo sviluppo e alla maturazione del sistema nervoso.

In tale ambito, per verificare l'importanza della SM sullo sviluppo mentale, motorio e comportamentale, è stato somministrato ad alcuni prematuri un latte fortificato con SM (20% di tutti i fosfolipidi del latte rispetto al 13% del gruppo di controllo). Questo ha determinato livelli ematici più elevate di SM nel gruppo di studio a 4, 6 e 8 settimane e a 18 mesi i test di attenzione e psico-comportamentali sono risultati significativamente migliori. Non è però ancora noto l'effetto a lungo termine di tale intervento terapeutico.⁵³

Indagini sperimentali su cellule in coltura di topi hanno evidenziato che l'inibizione della sintesi di alcuni sfingolipidi stimola i recettori di efflusso del colesterolo ABCA1 e ABCG1, regolatori principali delle lipoproteine plasmatiche ad alta densità (HDL), aumentando il loro potere anti-aterogeno per cui la manipolazione di alcuni sfingolipidi potrebbe rappresentare un promettente obiettivo terapeutico per il trattamento dei bassi livelli di HDL.⁵⁴

La sfingomieline e il ganglioside GM1, principali lipidi di segnalazione a livello nucleare, sembrano intervenire anche nella differenziazione delle cellule staminali neurali (NSC).⁵⁵

L'idrolisi della sfingomieline (SM) genera prodotti biologicamente attivi che concorrono a regolare la crescita, differenziazione ed apoptosi cellulare. La somministrazione alimentare prolungata di sfingomieline stimola l'attività della sfingomielinasi alcalina (alk-SMase), l'enzima chiave responsabile della digestione della sfingomieline nell'intestino, che nell'animale da esperimento, sembra favorire gli effetti inibitori di sfingomieline contro il cancro del colon.⁵⁶

Gli sfingolipidi con la ceramide e la sfingosina, per l'intervento degli enzimi correlati, danno luogo a dei mediatori lipidici che sembrano svolgere un importante ruolo nel normale funzionamento delle cellule.⁵⁷

Lecitina: termine che deriva dal greco (lekithos) e significa “tuorlo d'uovo”, è stata isolata nel 1846 ed è una miscela costituita da una molecola di glicerolo, una di acido fosforico, al quale, a sua volta, è legata una molecola più complessa, di solito la colina, l'etanolamina, l'inositolo, molecole che danno così il nome al fosfatide: fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilinositolo (PI), e due di acidi grassi per cui si differenzia in base alla natura chimica di questi che possono essere saturi (acidi stearico, palmitico) oppure insaturi (acidi oleico, linoleico, linolenico, arachidonico). Viene sintetizzata dal fegato da dove passa nel sangue e nell'intestino, dal rene e mucosa intestinale; è un emulsionante naturale dei grassi, mantiene in sospensione il colesterolo presente nel sangue, impedendo che si depositi sulle arterie.

La lecitina rientra nella struttura delle membrane cellulari, di cui rappresenta il principale costituente: serve pertanto come materia strutturale per ogni cellula del corpo, particolarmente per cervello e nervi. Rappresenta inoltre, come fosfatidilcolina, una parte importante del muco a livello colico, una specie di “surfattante” che protegge dall'invasione batterica, tanto che si cerca di utilizzarla a scopo terapeutico.⁵⁸

A livello epatico, viene utilizzata per la sintesi di un enzima chiamato Lecitina Colesterolo Acil Transferasi (LCAT) che facilita l'incorporazione nelle HDL del colesterolo e quindi la sua eliminazione attraverso la bile e l'intestino.⁵⁹ Quest'ultima funzione anti-colesterolo, conosciuta anche come “trasporto inverso del colesterolo”, è particolarmente importante poiché solo in sede epatica il colesterolo in eccesso può essere allontanato dall'organismo attraverso la bile che, riversata nell'intestino, viene in parte riassorbita ed in parte eliminata con le feci.⁶⁰

L'azione della lecitina è quindi in grado di ripulire i vasi dai grassi che vi si depositano e di svolgere, in questo modo, un importante ruolo preventivo nei confronti dell'aterosclerosi: è tra i composti alimentari più frequentemente prescritti quando dieta e misure comportamentali non sono sufficienti. Una mancata esterificazione del colesterolo da parte di LCAT è responsabile di una mancata maturazione delle HDL che però non è associata ad un aumento dell'aterosclerosi mentre un eccesso di LCAT non riduce il rischio cardiovascolare.⁶¹⁻⁶³

La lecitina associata ad una opportuna dieta riduce l'eccesso di colesterolo soprattutto le LDL aumentando le HDL. Inoltre entra a far parte della struttura delle pareti cellulari e rafforza l'azione anti-ossidante delle vitamine A ed E.

Acido linoleico coniugato: termine collettivo di un gruppo di isomeri coniugati dell'acido linoleico, i principali dei quali sono l'isomero *cis-9,trans-11*, seguito dal *trans-10, cis-12*, noto anche come CLA, è un particolare acido grasso essenziale naturale omega 6 che, per la prima volta nel 1987, è stato sintetizzato da ricercatori dell'Università del Wisconsin-Madison dalla carne di bue e, in ambito sperimentale, ha dimostrato un'azione inibente la cancerogenesi.⁶⁴ Studi successivi hanno evidenziato che:

- la somministrazione dell'isomero *trans-10,cis-12*, ha determinato, in particolare nell'animale da esperimento ed in parte anche nell'uomo, la riduzione del peso corporeo e la riduzione della percentuale di grasso. Va però rilevato che non tutte le indagini concordano con tale risultato e che a volte vi è una discrepanza fra le dosi somministrate all'uomo (0,05 g/kg pari a 3-4 g/die per 14 settimane) e all'animale da esperimento (es. al gatto 1,7 g/Kg cioè una dose 20 volte superiore);⁶⁵
- un'indagine randomizzata in doppio cieco contro placebo durata sette mesi in bambini prepuberi di 6-10 anni obesi, trattati con circa 2,5 g/die di CLA (50:50 *cis-9,trans-11* e *trans-10,cis-12*) o placebo, in cioccolata al latte, ha determinato una riduzione del peso corporeo e del grasso bianco addominale. Questo avviene per un ridotto appetito con minore assunzione di cibo e/o per un aumento del metabolismo basale nel grasso bianco, nei muscoli e

- nel fegato, per una ridotta lipogenesi e/o un aumento della lipolisi. Si è però evidenziato anche un calo delle lipoproteine HDL mentre le LDL sono rimaste invariate.⁶⁶ La riduzione delle HDL è stata confermata anche da altre indagini;⁶⁷
- il CLA è efficace nell'animale da esperimento sulle lesioni aterosclerotiche, sembra svolgere azione anti-carcinogena e determinerebbe una riduzione della massa corporea. Tali effetti che sarebbero specie-specifici, sarebbero anche condizionati dalla dose e dall'isomero usato ma devono essere confermati nell'uomo;⁶⁸
 - una recente indagine ha evidenziato che nel topo, il CLA *trans*-10,*cis*-12 ha determinato una riduzione delle lesioni aterosclerotiche ma contemporaneamente un aumento significativo del peso del fegato, dei trigliceridi, del contenuto degli esteri del colesterolo e dell'adiponectina con un quadro che va verso una sindrome metabolica;⁶⁹
 - in terreni di coltura di cellule di tumore del polmone dell'uomo con la presenza di cellule muscolari di topo, il CLA riduce la produzione dei vari fattori dell'infiammazione TNF-alfa, interleuchina IL-1beta e la prostaglandina E2 (PGE2), senza però influenzare la produzione di IL-6 da parte delle cellule neoplastiche polmonari, attivando i recettori PPAR alfa. La riduzione di tali fattori permette la differenziazione delle cellule muscolari evidenziando quindi l'azione anti-infiammatoria e miogenica del CLA, con possibili applicazioni terapeutiche in stati infiammatori come la cachessia;⁷⁰
 - l'isomero *trans*-9,*trans*-11 del CLA si è rivelato il più efficiente isomero nel ridurre la proliferazione delle cellule MCF-7 del tumore del seno e i livelli di colesterolo intracellulare e delle membrane favorendone l'apoptosi entro 24 ore. Tale isomero stimola il fattore di trascrizione LXR (Liver X Receptors) che attiva in particolare i geni (ABCA1 e l' ARL7) coinvolti nel cosiddetto trasporto inverso del colesterolo, processo tramite il quale il colesterolo in eccesso viene esportato dalle cellule dei tessuti periferici e trasportato sotto forma di HDL al fegato dove viene eliminato tramite la sua conversione ad acidi biliari. La spiccata attivazione dell'efflusso di colesterolo dalle cellule, sarebbe responsabile dell'inibizione della proliferazione ed anche della stimolazione dell'apoptosi cellulare;⁷¹
 - l'azione inibente su cellule neoplastiche umane sembra essere strettamente connesso con lo specifico profilo transcriptomico e metabolico del CLA cosa che spiegherebbe la differente efficacia dei vari CLA come composti anti-neoplastici;⁷²
 - l'isomero *cis*-9,*trans*-11 sembra essere soprattutto efficace come anti-cancerogeno mentre l'isomero *trans*-10,*cis*-12 sarebbe più attivo nel ridurre il grasso e sembra essere il più efficace sui lipidi sierici. Entrambi gli isomeri sembrerebbero responsabili dell'insulino-resistenza nell'uomo;⁷³
 - in alcuni pazienti con morbo di Crohn (CD) non grave, stabilizzato e senza terapia cortisonica, la somministrazione di CLA (6 g/d per os) per 12 settimane ha dimostrato di inibire la produzione di citochine pro-infiammatorie, IFN-g, TNF-alfa e IL-17, da parte delle cellule T periferiche, migliorando lo stato di malattia e la qualità della vita.⁷⁴ Lo studio, come evidenziato da Yama-

moto T. e Shiraki M., richiede però un'ulteriore conferma con un'indagine randomizzata, controllata contro placebo, peraltro in corso, su un maggior numero di pazienti affetti da CD in vari stadi della malattia alla luce però degli importanti dati acquisiti dall'indagine attuale e da precedenti nell'animale da esperimento.^{75,76}

Da quanto ora riportato è evidente che al CLA vengono imputati molteplici potenziali effetti benefici in varie condizioni patologiche e non, soprattutto in ambito sperimentale. Numerose sono però le domande che richiedono ancora una risposta soprattutto per quanto riguarda i meccanismi d'azione la reale efficacia terapeutica e gli eventuali effetti avversi nell'uomo

Nicotinamide riboside (NR): è una proteina precursore della vitamina B3 cioè della nicotinamide adenina dinucleotide (NAD+; =coenzima della vitamina B3) che ci sembra interessante citare, per il momento come curiosità, in quanto del tutto recentemente è stata riscontrata nel latte (ma ancora non si sa se si trovi anche nelle proteine del burro in quantità sia pure molto modeste). Nell'animale da esperimento, stimola i geni Sirt1 e Sirt3, localizzati rispettivamente nel nucleo e nei mitocondri, a produrre le rispettive sirtuine, proteine con attività enzimatica che aumentano il metabolismo dei mitocondri e la protezione anti-ossidativa.

Queste inoltre, attivano i processi catabolici ed inibiscono quelli anabolici aumentando il metabolismo, favorendo la perdita di peso dovuto al grasso e non alla massa magra, proteggendo l'organismo contro le anomalie metaboliche determinate da una dieta ricca di lipidi. L'attivazione delle due sirtuine, determinata da fattori genetici o farmacologici, porta pertanto a benefici metabolici e, nell'animale da esperimento, previene l'obesità, il diabete tipo 2 e la sindrome del fegato grasso non alcolico.^{77,78}

Inoltre la NR del latte come pure il resveratrolo, famoso ossidante del vino rosso, attivando il gene Sirt1 sembrano intervenire nel controllo dell'invecchiamento e della longevità in quanto nei topi ne aumentato la vita media dal 24 al 46%.

Recentemente, per la prima volta, è stato evidenziato che, nel topo, il gene SIRT3 produce, soprattutto a livello dei mitocondri delle cellule staminali ematopoietiche (HSC), la proteina Sirt3, che riduce lo stress ossidativo, è prodotta in quantità ottimali in età giovanile ed in condizioni di omeostasi, aumenta durante lo stress mentre con il fisiologico invecchiamento le cellule staminali ematopoietiche vanno incontro ad un progressivo esaurimento con una ridotta produzione di tale sirtuina e, di conseguenza, ad uno stato di stress ossidativo permanente.⁷⁹

La stimolazione del gene SIRT3 del topo anziano ha determinato la riattivazione della funzionalità delle cellule staminali ematopoietiche con la produzione di quantità di proteina Sirt3 tali da determinare un recupero della loro capacità di rigenerarsi, di riprendere la normale attività, di prevenire e/o ridurre l'invecchiamento fino a favorire un processo di ringiovanimento che sembra riportare indietro le lancette dell'orologio biologico. Il gene Sirt3 sarebbe pertanto il gene nemico dell'invecchiamento per cui l'elisir di lunga vita sarebbe, almeno in parte, racchiuso in tale gene.⁷⁹

Dal momento che le sirtuine sono fondamentali per contrastare il declino della salute che accompagna l'invecchiamento, agenti farmacologici in grado di incrementare l'attività delle sirtuine assumono un potenziale clinico nel trattamento di malattie croniche degenerative quali diabete, CVD, demenza senile, osteoporosi, artrite ed altre ancora mentre nel cancro, gli inibitori SIRT1 potrebbero invece avere un significativo valore terapeutico.^{80,81}

Per tali motivi numerose sono attualmente le indagini per verificare e quantificare gli effetti benefici che si possono ottenere anche nell'uomo, se le dosi di nicotinamide riboside necessarie per ottenere tali risultati sono compatibili con un normale, ma ovviamente continuo, consumo di latte (senza escludere il burro dove dovrebbe trovarsi in concentrazione maggiore) e quando sarà necessario ricorrere a delle integrazioni.

Tali indagini inoltre rappresentano un importante stimolo alla ricerca di nuove molecole capaci di combattere quelle che rappresentano alcune tra le patologie che, oggi, nei paesi industrializzati generano tra i più alti costi sociali e sanitari. La strada per vincere la vecchiaia, malattia imposta dalla natura, è pertanto iniziata, ma non sarà facile passare dai topi all'uomo e applicare questo elisir di lunga vita a tutte le cellule umane.

Lo studio pertanto non deve sollevare facili entusiasmi in quanto si è ben lungi dall'aver scoperto il segreto della giovinezza. L'invecchiamento inoltre è un processo multifattoriale complesso al quale contribuiscono molteplici fattori genetici, ambientali, nutrizionali oltre, molto verosimilmente, alla Sirt3. E' infine imposto dalla natura con lo scopo preciso: favorire la specie, contro i singoli individui, per l'evoluzione.

Considerazioni conclusive

Nella moderna alimentazione un'eccessiva assunzione di grassi, ed in particolare di grassi saturi, non è più giustificata vista la vita sedentaria dell'uomo contemporaneo che, fra l'altro, vive sempre in ambienti climatizzati.⁸² Una totale assenza degli stessi dalla dieta, però, non è immaginabile in quanto sono indispensabili per la vita di tutte le cellule e delle membrane che le rivestono e per tutti i meccanismi metabolici del nostro organismo.

In seguito ad importanti ricerche, il burro, dopo essere stato demonizzato negli ultimi 50 anni, sta lentamente riacquistando una corretta posizione nell'alimentazione dell'uomo, soprattutto in età evolutiva, e oggi, il suo consumo, ovviamente non eccessivo, viene consigliato da tutti gli esperti della nutrizione. Si sta pertanto assistendo, da qualche tempo, ad una sua progressiva riabilitazione.

Il burro infatti, oltre alle caratteristiche nutrizionali recentemente evidenziate e su riportate, se utilizzato nelle dosi consigliate di circa 30 g al giorno, nonostante l'alto contenuto in colesterolo (250 mg l'etto) e in grassi saturi (50-70% del totale dei grassi) non è un "cattivo" alimento e non deve essere eliminato dalla dieta. Consumato soprattutto crudo, è infatti un'ottima fonte di energia, è facilmente digerito ed assorbito per la presenza di acidi grassi a catena corta. È pure una buona fonte di carotenoidi e vitamina A (30 g al giorno

coprono circa un quarto del fabbisogno giornaliero), di vitamina D, di vitamina E, anti-ossidante naturale, e contiene una certa quantità di selenio e piccole quantità di calcio (25 mg %). Tali fattori concorrono a svolgere un'azione anti-infiammatoria, anti-cancro, di protezione delle mucose dalle infezioni, di stimolo delle difese del sistema immunitario e ad uno sviluppo corretto delle ossa. Contiene inoltre la lecitina che interviene nel metabolismo del colesterolo trasformandolo in "colesterolo buono".

Demonizzare il burro è quindi sbagliato, ma usarne uno qualsiasi è un errore ancora più grave. Infatti tutte le caratteristiche nutrizionali su riportate si riferiscono ad un prodotto ottenuto mediante la lavorazione della crema del latte di vacche che pascolano all'aperto e/o mangiano il fieno.

E' pertanto indispensabile che i produttori vengano messi nella condizione economica di ottenere del latte e quindi del burro che, oltre alle qualità nutrizionali ha delle importanti caratteristiche di alimento funzionale (di tipo nutraceutico).

Si suol dire che mangiare è una necessità ma mangiare intelligentemente è un'arte: dobbiamo pertanto riscoprire il burro di un tempo anche perché la cucina di un popolo è un'importante testimonianza della sua civiltà.

Tutto ciò richiama alla mente Marcel Proust che scriveva: "sentiamo il latte, il gusto morbido e tondo del latte che invade il palato, tiepido e avvolgente. Ma subito è trafitto da una dolce stiletta di miele, lenita nel burro, medicata col pane, glorificata dalla marmellata. E lo sentiamo anche adesso e lo risentiremo all'infinito".

Bibliografia

- Jolliffe N. Fats, cholesterol, and coronary heart disease. *N Y State J Med.* 1957;57:2684-91.
- Keys A. The diet and the development of coronary heart disease. *J Chronic Dis.* 1956;4(4):364-80.
- Christakis G, Rinzler SH, Archer M, Kraus A. Effect of the Anti-Coronary Club Program on Coronary Heart Disease Risk-Factor Status. *JAMA* 1966;198:129-35
- Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;(Suppl to vol.41) 1-211.
- Pritikin N. The Pritikin diet. *JAMA.* 1984;251(9):1160-61.
- Gordon T. The diet-heart idea: outline of a history. *Am J Epidemiol.* 1988;127:220-25.
- Nicklas TA, Weaver C, Britten P, Stitzel KF. The 2005 Dietary Guidelines Advisory Committee: developing a key message. *J Am Diet Assoc.* 2005;105(9):1418-24.
- 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.
- Ohlsson L. Dairy products and plasma cholesterol levels. *Food Nutr Res.* 2010 Aug 19;54.
- Krauss RM: Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol* 2010, 21:305-11

- 11 Mensink RP. Dietary Fatty acids and cardiovascular health - an ongoing controversy. *Ann Nutr Metab.* 2011;58(1):66-67.
- 12 Fallon S, Enig MG. Tradizioni alimentari. Il libro di cucina che sfida l'alimentazione politicamente corretta e i dittocrati dell'alimentazione. *Olympian's News* 2009.
- 13 Mann GV. A factor in yogurt which lowers cholesteremia in man. *Atherosclerosis.* 1977;26(3):335-40.
- 14 Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:502-09.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 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.
- 19 Magkos F. Basal very low-density lipoprotein metabolism in response to exercise: mechanisms of hypotriacylglycerolemia. *Prog Lipid Res.* 2009;48(3-4):171-90.
- 20 Mann GV. Studies of a surfactant and cholesteremia in the Maasai. *Am J Clin Nutr.* 1974;27(5):464-69.
- 21 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):59-69.
- 22 Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002;288:2569-78.
- 23 Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Bälter K, Fraser GE, Goldbourt U, Hallmans G, Knekt P, Liu S. 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.
- 24 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.
- 25 Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. 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.
- 26 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.
- 27 Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1997;337(21):1491-99.
- 28 Mente 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.
- 29 Jakobsen MU, Dethlefsen C, Joensen AM, Stegger J, Tjønneland A, Schmidt EB, Overvad K. 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.
- 30 Hu FB. Are refined carbohydrates worse than saturated fat? *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(6):1541-42.
- 31 Lercker G. Composizione del grasso di latte, in "Il burro fra passato, presente e futuro", Atti del Convegno tenuto a Reggio Emilia il 15 aprile 2010, Ed. Consorzio del Formaggio Parmigiano Reggiano, pp. 48-68.
- 32 Lercker G, Cocchi M. Il grasso del latte: membrane, composizione e struttura., *Progr. Nutrition.* 2010;12(2):183-94.
- 33 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.
- 34 Cocchi M, Tonello L, Lercker G. Platelet Stearic Acid in different population groups: biochemical and functional hypothesis. *Nutr. Clin. Diet, hosp.* 2009;29(1):34-45.
- 35 Cocchi M, Tonello L, Lercker G. Fatty acids, membrane viscosity, serotonin and ischemic heart disease. *Lipids Health Dis.* 2010;9:97-99.
- 36 Cocchi M., Tonello L., Platelets, Fatty Acids, Depression and Cardiovascular Ischemic Pathology, *Progr Nutrition.* 2007;9(2):94-104.
- 37 Cocchi M, Tonello L, Cappello G, Bosi S, Cremonesi A, Castrista F, Mercante M, Tarozzi G, Boichicchio D, Della Casa G, Caramia G. "Membrane platelet fatty acids: a model of biochemical characterisation of the ischemic cardiovascular disease, through an artificial neural network interpretation". *Progr Nutrition.* 2008;10(1):48-52.
- 38 Cocchi M, Tonello L, Cappello G, Tarozzi G, Nabacino L, Pastorini E, Bucciarelli S, Solazzo L, De Luca M, Visci G, Caramia G. 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.
- 39 Cocchi M, Tonello L. Bio molecular considerations in Major Depression and Ischemic Cardiovascular Disease. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry.* 2010;10:97-107.
- 40 Cocchi M, Tonello L, Martínez Álvarez J, Lercker G, Caramia G. Extra virgin olive oil and oleic acid. *Nutr clin diet, hosp.* 2009;29(1):12-24.
- 41 Cocchi, M. Tonello, L. Bosi, S. Cremonesi, A. Castrista, F. Puri, B. Tsaluchidu, S. Platelet oleic acid as Ischemic Cardiovascular Disease marker. *BMJ.* 2007, Electronic letter to the editor).
- 42 Lagiou P, Sandin S, Lof M, Trichopoulos D, Adami HO, Weiderpass E. Low carbohydrate-high protein diet and incidence of cardiovascular diseases in Swedish women: prospective cohort study. *BMJ.* 2012;344:e4026.
- 43 Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM, Ringel A, Davis JM, Hibbeln JR.. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:e8707.
- 44 Caramia G, Losi G, Frega N, Lercker G, Cocchi M, Gori A, Cerretani L. Il latte e il burro. Dal Neolitico agli attuali aspetti nutrizionali. *Ped. Med. Chir.* 2012;34:266-82
- 45 Caramia G, Cocchi M, Tonello L, Visci G. Children obesity: actualities and experimental contribution. *Pediatr Med Chir.* 2008;30(1):121-40.
- 46 German JB, Dillard CJ. Saturated fats: a perspective from lactation and milk composition. *Lipids.* 2010;45(10):915-23.
- 47 Sossai P. Butyric acid: what is the future for this old substance? *Swiss Med Wkly.* 2012 Jun 6;142:w13596.
- 48 Astbury SM, Corfe BM. Uptake and metabolism of the short-chain fatty acid butyrate, a critical review of the literature. *Curr Drug Metab.* 2012;13(6):815-21.
- 49 Leonel AJ, Alvarez-Leite JI. Butyrate: implications for intestinal function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(5):474-79.

- ⁵⁰ Yu RK, Tsai YT, Ariga T, Yanagisawa M. Structures, biosynthesis, and functions of gangliosides—an overview. *J Oleo Sci.* 2011;60(10):537-44.
- ⁵¹ Peter Slotte J. Molecular properties of various structurally defined sphingomyelins - correlation of structure with function. *Prog Lipid Res.* 2013;52(2):206-19.
- ⁵² Byrdwell WC, Perry RH. Liquid chromatography with dual parallel mass spectrometry and ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy for analysis of sphingomyelin and dihydrosphingomyelin. II. Bovine milk sphingolipids. *J Chromatogr A.* 2007;1146(2):164-85.
- ⁵³ Tanaka K, Hosozawa M, Kudo N, Yoshikawa N, Hisata K, Shoji H, Shinohara K, Shimizu T. The pilot study: Sphingomyelin-fortified milk has a positive association with the neurobehavioural development of very low birth weight infants during infancy, randomized control trial. *Brain Dev.* 2013;35(1):45-52.
- ⁵⁴ Worgall TS. Sphingolipid synthetic pathways are major regulators of lipid homeostasis. *Adv Exp Med Biol.* 2011;721:139-48.
- ⁵⁵ Bieberich E. It's a lipid's world: bioactive lipid metabolism and signaling in neural stem cell differentiation. *Neurochem Res.* 2012;37(6):1208-29.
- ⁵⁶ Zhang P, Li B, Gao S, Duan RD. Dietary sphingomyelin inhibits colonic tumorigenesis with an up-regulation of alkaline sphingomyelinase expression in ICR mice. *Anticancer Res.* 2008;28(6A):3631-5.
- ⁵⁷ Furuya H, Shimizu Y, Kawamori T. Sphingolipids in cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30(3-4):567-76.
- ⁵⁸ Stremmel W, Hanemann A, Ehehalt R, Karner M, Fazeli S, Ehehalt R. Phosphatidylcholine (lecithin) and the mucus layer: evidence of therapeutic efficacy in ulcerative colitis? *Dig Dis.* 2010;28(3):490-96.
- ⁵⁹ Rousset X, Shamburek R, Vaisman B, Amar M, Remaley AT. Lecithin Cholesterol Acyltransferase: an anti- or pro-atherogenic factor? *Curr Atheroscler Rep.* 2011;13(3):249-56.
- ⁶⁰ Van der Velde AE. Reverse cholesterol transport: from classical view to new insights. *World J Gastroenterol.* 2010;16(47):5908-15.
- ⁶¹ Calabresi L, Franceschini G. Lecithin: cholesterol acyltransferase, high-density lipoproteins, and atheroprotection in humans. *Trends Cardiovasc Med.* 2010;20(2):50-53.
- ⁶² Calabresi L, Baldassarre D, Simonelli S, Gomaschi M, Amato M, Castelnuovo S, Frigerio B, Ravani A, Sansaro D, Kauhanen J, Rauramaa R, de Faire U. Plasma lecithin:cholesterol acyltransferase and carotid intima-media thickness in European individuals at high cardiovascular risk. *J Lipid Res.* 2011;52(8):1569-74.
- ⁶³ Dullaart RP, Perton F, van der Klauw MM, Hillege HL, Sluiter WJ; PRE-VEND Study Group. High plasma lecithin: cholesterol acyltransferase activity does not predict low incidence of cardiovascular events: possible attenuation of cardioprotection associated with high HDL cholesterol. *Atherosclerosis.* 2010;208:537-42.
- ⁶⁴ Ha YL, Grimm NK, Pariza MW. Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis.* 1987;8(12):1881-87.
- ⁶⁵ Kennedy A, Martinez K, Schmidt S, Mandrup S, LaPoint K, McIntosh M. Antiobesity mechanisms of action of conjugated linoleic acid. *J Nutr Biochem.* 2010;21(3):171-79.
- ⁶⁶ Racine NM, Watras AC, Carrel AL, Allen DB, McVean JJ, Clark RR, O'Brien AR, O'Shea M, Scott CE, Schoeller DA. Effect of conjugated linoleic acid on body fat accretion in overweight or obese children. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1157-64.
- ⁶⁷ Wanders AJ, Brouwer IA, Siebelink E, Katan MB. Effect of a high intake of conjugated linoleic acid on lipoprotein levels in healthy human subjects. *PLoS One.* 2010;5(2):e9000.
- ⁶⁸ Nakamura YK, Flintoff-Dye N, Omaye ST. Conjugated linoleic acid modulation of risk factors associated with atherosclerosis. *Nutr Metab (Lond).* 2008 Aug 21;5:22.
- ⁶⁹ Mitchell PL, Karakach TK, Currie DL, McLeod RS. τ -10, c -12 CLA Dietary supplementation inhibits atherosclerotic lesion development despite adverse cardiovascular and hepatic metabolic marker profiles. *PLoS One.* 2012;7(12):e52634.
- ⁷⁰ Oraldi M, Maggiora M, Paiuzzi E, Canuto RA, Muzio G. CLA reduces inflammatory mediators from A427 human lung cancer cells and A427 conditioned medium promotes differentiation of C2C12 murine muscle cells. *Lipids.* 2013;48(1):29-38.
- ⁷¹ El Roz A, Bard JM, Huvelin JM, Nazih H. The anti-proliferative and pro-apoptotic effects of the trans9,trans11 conjugated linoleic acid isomer on MCF-7 breast cancer cells are associated with LXR activation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2013;88(4):265-72.
- ⁷² Degen C, Ecker J, Piegholdt S, Liebisch G, Schmitz G, Jahreis G. Metabolic and growth inhibitory effects of conjugated fatty acids in the cell line HT-29 with special regard to the conversion of τ 11, τ 13-CLA. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1811(12):1070-80.
- ⁷³ Churruga I, Fernández-Quintela A, Portillo MP. Conjugated linoleic acid isomers: differences in metabolism and biological effects. *Biofactors.* 2009;35(1):105-11.
- ⁷⁴ Bassaganya-Riera J, Hontecillas R, Horne WT, Sandridge M, Herfarth HH, Bloomfeld R, Isaacs KL. Conjugated linoleic acid modulates immune responses in patients with mild to moderately active Crohn's disease. *Clin Nutr.* 2012;31(5):721-27.
- ⁷⁵ Yamamoto T, Shiraki M. Anti-inflammatory effect of conjugated linoleic acid in patients with Crohn's disease. *Clin Nutr.* 2013;32(1):147.
- ⁷⁶ Bassaganya-Riera J, Hontecillas R, Isaacs KL. Response to letter to the Editor - Implementation of integrative approaches to improve the design of Crohn's disease clinical trials. *Clin Nutr.* 2013; 32(1):148-49.
- ⁷⁷ Cantó C, Houtkooper RH, Pirinen E, Youn DY, Oosterveer MH, Cen Y, Fernandez-Marcos PJ, Yamamoto H, Andreux PA, Cettour-Rose P, Gademann K. The NAD(+) precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet-induced obesity. *Cell Metab.* 2012;15(6):838-47.
- ⁷⁸ Nogueiras R, Habegger KM, Chaudhary N, Finan B, Banks AS, Dietrich MO, Horvath TL, Sinclair DA, Pfluger PT, Tschöp MH. Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism. *Physiol Rev.* 2012;92(3):1479-514.
- ⁷⁹ Brown K, Xie S, Qiu X, Mohrin M, Shin J, Liu Y, Zhang D, Scadden DT, Chen D. SIRT3 Reverses Aging-Associated Degeneration. *Cell Rep.* 2013;3(2):319-27.
- ⁸⁰ Corbi G, Bianco A, Turchiarelli V, Cellurale M, Fatica F, Daniele A, Mazarrella G, Ferrara N. Potential Mechanisms Linking Atherosclerosis and Increased Cardiovascular Risk in COPD: Focus On Sirtuins. *Int J Mol Sci.* 2013;14(6):12696-13.
- ⁸¹ Morris BJ. Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging. *Free Radic Biol Med.* 2013; 56:133-71.
- ⁸² Lawrence GD. Dietary fats and health: dietary recommendations in the context of scientific evidence. *Adv Nutr.* 2013;4(3):294-302.