

# Proteine della soia

effetti metabolici e ruolo  
nella prevenzione cardiovascolare

Serena De Nitto  
Antonio Vittorino Gaddi  
Giovanni Ghirlanda  
Ornella Guardamagna  
Stefano Lello  
Andrea Poli  
Massimo Volpe  
Roberto Volpe

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA



# Proteine della soia

effetti metabolici e ruolo  
nella prevenzione cardiovascolare

Serena De Nitto  
Antonio Vittorino Gaddi  
Giovanni Ghirlanda  
Ornella Guardamagna  
Stefano Lello  
Andrea Poli  
Massimo Volpe  
Roberto Volpe

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

Questo lavoro ha l'obiettivo di prendere una posizione sull'impiego della soia (proteine della soia) nella prevenzione cardiovascolare e in altri settori della nutrizione umana ed è stato elaborato e sottoscritto dal gruppo di esperti sotto indicato dopo un'attenta disamina della letteratura disponibile.

**Dott.ssa Serena De Nitto**

Ricercatore Universitario, Dipartimento di Scienze Psichiatriche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Sapienza Università di Roma

**Prof. Antonio Vittorino Gaddi**

Direttore del Centro Aterosclerosi e Malattie Metaboliche "Giancarlo Descovich", Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Policlinico "S. Orsola-Malpighi"

**Prof. Giovanni Ghirlanda**

Professore ordinario di Malattie del Metabolismo, Direttore Istituto di Patologia Medica e Semeiotica Medica, Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Università Cattolica "S. Cuore", Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma

**Prof.ssa Ornella Guardamagna**

Professore aggregato di Pediatria, Responsabile Dislipidemie Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino, Ospedale Infantile "Regina Margherita"

**Dott. Stefano Lello**

Responsabile Unità di Ginecologia Endocrinologica, Fisiopatologia della Menopausa ed Osteoporosi, Istituto Dermatologico dell'Immacolata, IRCCS, Roma

**Dott. Andrea Poli**

Direttore Scientifico, Nutrition Foundation of Italy (NFI), Milano

**Prof. Massimo Volpe**

Professore ordinario di Cardiologia, Direttore Cattedra e Struttura Complessa di Cardiologia, Direttore Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari, 2° Facoltà di Medicina e Chirurgia, Sapienza Università di Roma, Azienda Ospedaliera "Sant'Andrea"

**Dott. Roberto Volpe**

Ricercatore, Servizio Prevenzione e Protezione del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Roma

La soia è fra i cibi più studiati sotto il profilo scientifico nell'arco degli ultimi 40 anni. Il Panel ha effettuato, utilizzando Medline, una review estesa della letteratura pertinente e ha esaminato oltre 700 articoli clinici sugli effetti terapeutici della soia e oltre 100 revisioni sistematiche e review. Da questo materiale sono state selezionate le 122 voci più rilevanti citate in bibliografia; molto peso è stato dato alle meta-analisi più recenti.

Il presente documento è stato realizzato grazie al supporto incondizionato di Valsoia S.p.A.

© Copyright 2010 by Pacini Editore SpA – Pisa

*Realizzazione editoriale e progetto grafico*

Pacini Editore SpA  
Via A. Gherardesca 1  
56121 Pisa  
www.pacinimedica.it  
info@pacinieditore.it

*Fotolito e Stampa*

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail [segreteria@aidro.org](mailto:segreteria@aidro.org) e sito web [www.aidro.org](http://www.aidro.org)

# Indice

Presentazione del Panel e introduzione al lavoro .....	2
1. Le proteine della soia: possibili indicazioni cliniche e nutrizionali. Premessa .....	5
1.1. Razionale delle indicazioni terapeutiche delle proteine della soia .....	6
2. La soia e le proteine della soia: indicazioni cliniche consolidate .....	9
2.1. Ipercolesterolemie nell'adulto e nell'anziano .....	9
2.2. Ipercolesterolemie in età pediatrica.....	13
2.3. Ipercolesterolemia nella donna in menopausa.....	15
2.4. Diabete e sindrome metabolica.....	18
2.5. Obesità.....	20
2.6. Ipertensione arteriosa.....	22
3. Altre considerazioni sull'impiego di prodotti a base di soia: dalla prospettiva clinica a quella della sanità pubblica.....	25
3.1. Rischio cardiovascolare globale.....	26
3.2. Popolazione generale con bassi livelli dei fattori di rischio e mantenimento della salute .....	27
4. Raccomandazioni finali sulla corretta nutrizione per la prevenzione cardiovascolare .....	29

#### **Nota Editoriale**

Successivamente alla revisione editoriale finale di questo *Position Paper*, sono stati resi noti i risultati di una nuova meta-analisi sugli effetti delle proteine della soia sul profilo lipidico (Anderson J, et al. *Soy protein effects on serum lipoproteins: an updated meta-analysis*, 9<sup>th</sup> International Symposium on the Role of Soy, Washington, DC, 10 ottobre 2010).

L'abstract della meta-analisi conferma le conclusioni del Panel in merito all'effetto ipocolesterolemizzante delle proteine della soia. Secondo la meta-analisi, l'effetto è significativo già per assunzioni quotidiane di 15-25 g/die di proteine della soia.

# 1

## Le proteine della soia: possibili indicazioni cliniche e nutrizionali. Premessa

La soia e i suoi costituenti, ed in particolare le proteine, hanno numerosi impieghi in nutrizione umana; un'ampia letteratura ne descrive i possibili effetti, alcuni dei quali particolarmente utili nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari (MC) ed altri di carattere terapeutico.

Una recentissima revisione delle relazioni tra componenti della dieta e MC, basata sulla valutazione della letteratura esistente in base alla forza dell'associazione, alla consistenza, coerenza e al nesso temporale (*Bradford Hill guidelines*), conclude che esistono prove di effetti significativi sul rischio delle MC stesse (sia protettivi che di danno) solo per pochi nutrienti<sup>a</sup>. Per contro esistono numerosi *claims* nutrizionali via via rivendicati grazie a sperimentazioni in-

sufficienti o poco conclusive, o addirittura in assenza di qualsivoglia studio di efficacia. Questa situazione, che appare peraltro in miglioramento per l'intervento dell'EFSA (Autorità europea per la sicurezza alimentare), nel quadro della nuova normativa sui *claims* stessi, comporta confusione nei cittadini, nelle autorità preposte all'orientamento di corrette abitudini nutrizionali e nella stessa classe medica. Comunque, a tal riguardo, un documento rilevante sull'argomento, relativo al solo controllo della colesterolemia, è stato pubblicato recentemente e resta uno dei riferimenti suggeriti per la classe medica.

Per queste ragioni, il Panel di esperti che ha elaborato il presente *Position Paper* sugli effetti nutrizionali della soia, ha stabilito di differenziare gli argomenti in

►► La soia e i suoi costituenti, ed in particolare le proteine, hanno numerosi impieghi in nutrizione umana ◀◀

<sup>a</sup> Solo a titolo di esempio: i vegetali tra i fattori protettivi, gli acidi grassi trans tra i fattori dannosi.

►► Il Panel ha anche deciso di non riportare nel presente articolo riferimenti ad azioni, meccanismi d'azione, possibili indicazioni della soia che non dispongano di studi di conferma e/o siano derivate solo o principalmente da studi sull'animale e/o rappresentino ipotesi di lavoro di singoli autori o gruppi di ricerca ◀◀

relazione al livello di consistenza scientifica, tenendo in considerazione sia il tipo di trial eseguiti, sia la forza delle raccomandazioni (per i singoli pazienti o come misure di carattere collettivo) in accordo con le indicazioni generali della letteratura e in particolare con i criteri proposti dallo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* <sup>b</sup>. Il Panel ha deciso di non riportare nel presente articolo riferimenti ad azioni, meccanismi d'azione, possibili indicazioni della soia che, per quanto pubblicate e plausibili, non dispongano di studi di conferma e/o siano derivate solo o principalmente da studi sull'animale e/o rappresentino ipotesi di lavoro di singoli autori o gruppi di ricerca <sup>c</sup>. Nel primo paragrafo, per dovere di completezza, si citeranno comunque tutte le indicazioni e i meccanismi d'azione provati sull'uomo.

## 1.1. Razionale delle indicazioni terapeutiche delle proteine della soia

Vengono di seguito descritte le classi delle raccomandazioni e i livelli di evidenza secondo il Documento di Consenso dell'*European Society of Cardiology* <sup>d</sup>. Nella Tabella I vengono sintetizzati gli effetti e i principali meccanismi d'azione

Classe	Descrizione
I	Evidenza e/o consenso generale che un approccio diagnostico o terapeutico sia vantaggioso, utile ed efficace
II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia del trattamento
IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia
IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente stabilita sulla base dell'evidenza/opinione
III	Evidenza o consenso generale che il trattamento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso

Livello di evidenza	Descrizione
A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o meta-analisi
B	Dati emersi da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati
C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi e registri

delle proteine e dei componenti della soia, documentati da studi controllati e con almeno un lavoro confermativo.

Alcuni dei meccanismi d'azione riportati e le relative indicazioni cliniche sono rilevanti soprattutto per particolari aree della medicina specialistica, ma i meccanismi d'azione della soia (più

<sup>b</sup> I criteri di massima considerano di alto livello scientifico le meta-analisi, se di alta qualità, le revisioni sistematiche, le ricerche cliniche controllate; per la forza della raccomandazione vengono presi in esame parametri come l'applicabilità dei risultati alla popolazione reale, la consistenza generale dei risultati, l'esistenza di sottogruppi o condizioni particolari, e numerosi altri.

<sup>c</sup> Detti lavori sperimentali infatti possono essere utilizzati per proporre nuove linee di ricerca, ma non devono essere presi in considerazione per orientare decisioni cliniche o raccomandazioni terapeutiche.

<sup>d</sup> [www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules](http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules).



Le proteine della soia: possibili indicazioni cliniche e nutrizionali

Componente della soia biologicamente attivo	Dose giornaliera ottimale	Indicazione	Classe di raccomandazione Livello di evidenza	Effetto terapeutico	
<b>PROTEINE</b>	Adulto: 25 g <sup>26</sup>	Adulti M e F con ipercolesterolemia <ul style="list-style-type: none"> <li>● familiare</li> <li>● poligenica</li> <li>● nutrizionale</li> <li>● in terapia con statine (associazione)</li> </ul>	I, A	Riduzione livelli sierici LDLc e apo B <sub>100</sub>	
		Obesità, sindrome metabolica, steatosi epatica, iperglicemia, diabete	Ila, B-C	Aumento senso di sazietà, aumento dispendio calorico, modulazione sintesi epatica acidi grassi, modulazione sintesi e secrezione insulina, aumento tolleranza glucidica	
		Iperensione arteriosa	Ila, B (in donne adulto-anziane)	Riduzione PA sisto-diastolica	
	Bambino: 250-500 mg/kg <sup>40</sup>	Ipercolesterolemie pediatriche	I, A	Riduzione livelli sierici LDLc e apo B <sub>100</sub> , riduzione livelli sierici trigliceridi, aumento livelli sierici HDLc	
		Ipercolesterolemia poligenica	Ila, B		
	<b>Meccanismo d'azione</b> Attivazione recettori epatici apo B <sub>100</sub> - LDL <sup>30,38</sup> Attivazione recettori intestinali CCK-A (colecistochinina-A) <sup>122</sup> Aumento termogenesi <sup>5</sup> Aumento produzione adiponectina <sup>6,7</sup> Modulazione recettore di trascrizione SREBP-1 <sup>8</sup> Miglioramento segnale PI3K/AKT (fosfatidilinositolo-3-kinasi) <sup>9</sup> Riduzione indice glicemico <sup>10</sup> Attivazione PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) $\alpha$ e $\gamma$ <sup>11,12</sup> * No se allergia alle proteine della soia				
<b>ALTRI COMPONENTI</b>	50-300 mg	Ipercolesterolemie	Ila, B	Riduzione livelli sierici LDLc e della sub frazione pro infiammatoria LDL (-)	
		Sindrome metabolica, iperglicemia, diabete	Ila, B	Modulazione sintesi e secrezione insulina	
		Ipercolesterolemia in donne in menopausa	Ila, B		
	<b>Meccanismo d'azione</b> Azione antiossidante Modulazione enzimi di ossidazione acidi grassi AMPK (protein-kinasi AMP attivata) e ACC (acetil-CoA carbossilasi) Riduzione LDL elettro-negative e autoanticorpi anti-LDL (-) <sup>13</sup> Interazione con recettori $\alpha$ e $\beta$ (++) degli estrogeni naturali Riduzione perdita tessuto osseo (non confermata in maniera univoca)				
	5-10 g <sup>3</sup>	Adulti M e F con ipercolesterolemia	I, A (riferito all'azione globale ipocolesterolemizzante)	Riduzione livelli sierici LDLc	
		<b>Meccanismo d'azione</b> Riduzione assorbimento colesterolo (e aumento sua escrezione fecale)			
1000-1500 mg <sup>14</sup>	Ipercolesterolemia in donne in menopausa	Ila, C	Aumento massa ossea		
	<b>Meccanismo d'azione</b> Mantenimento equilibrio bilancio calcio				
Adulti M e F con ipercolesterolemia	Ila, B	Riduzione livelli sierici LDLc e trigliceridi, aumento sintesi HDL <sup>15,16</sup>			
	<b>Meccanismo d'azione</b> Miglioramento funzionalità delle membrane <sup>16</sup> Solubilizzazione colesterolo biliare <sup>16</sup>				
15 mg <sup>17</sup>	Anemia in vegetariani	Ila, B	Aumento sideremia		
<b>Meccanismo d'azione</b> Sintesi emoglobina					

Tabella I.

Sintesi dei possibili effetti e meccanismi d'azione della soia.

spesso fisiologici, come l'attivazione del recettore delle LDL) richiamano un impiego generalizzato ed indicazioni e tipologie di pazienti di interesse per la Medicina Generale e, in senso lato, per tutte le figure professionali interessate alla medicina preventiva e alla nutrizione umana.

# 2

## La soia e le proteine della soia: indicazioni cliniche consolidate

La soia, e in particolare alcune preparazioni di soia a contenuto proteico noto, è tra gli alimenti più studiati nel settore della nutrizione umana. Una ricca bibliografia ne descrive gli effetti sull'uomo, affiancata da analisi epidemiologiche osservazionali e di geografia sanitaria che ne descrivono l'utilizzazione in varie culture. Non tutti i cibi a base di soia sono identici né hanno le stesse caratteristiche. Nei paragrafi sottostanti si è inteso delineare: a) le indicazioni cliniche meglio studiate o ove esiste una letteratura significativa, che, b) siano, di massima, attribuite a cibi a base di soia a contenuto proteico noto e significativo, di cui si conosca la composizione bromatologica estesa, la cui produzione sia standardizzata e sot-

toposta a controlli di qualità sufficienti. I dati infatti, come meglio precisato successivamente, sono attribuiti dagli autori dei singoli studi a specifiche componenti (più spesso al contenuto in proteine) che, per garantire quella data azione, devono essere effettivamente presenti nella quantità efficace. Le azioni attestate dalla letteratura pertanto non sono e non devono essere attribuite specificamente a qualsiasi prodotto che porti la dicitura "soia".

### 2.1. Ipercolesterolemie nell'adulto e nell'anziano

Si fa riferimento alle ipercolesterolemie in senso lato<sup>o</sup>, ovvero alle condizioni caratterizzate da aumento del colesterolo

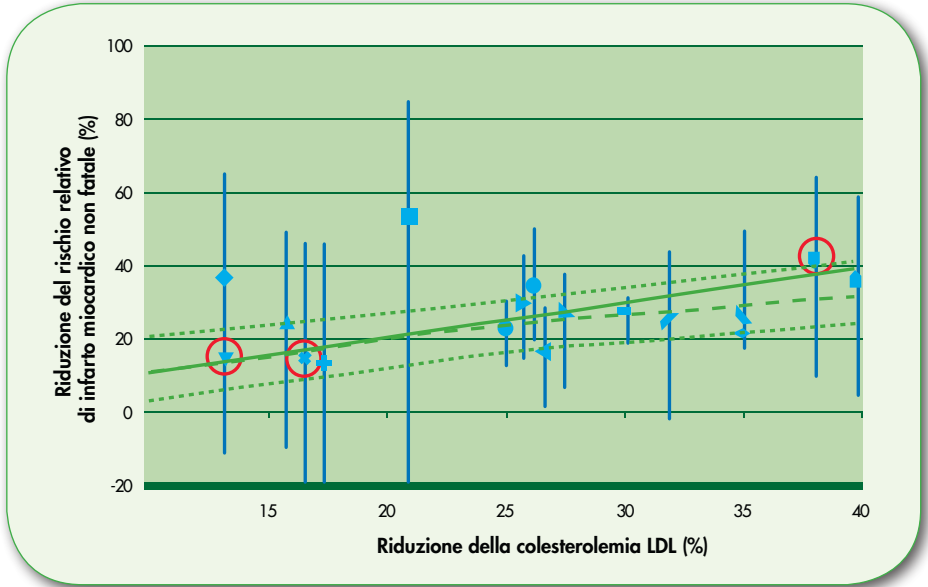
►► Non tutti i cibi a base di soia sono identici né hanno le stesse caratteristiche ◀◀

►► Le azioni attestate dalla letteratura pertanto non sono e non devono essere attribuite specificamente a qualsiasi prodotto che porti la dicitura "soia" ◀◀

<sup>o</sup> Ipercolesterolemie da errori nutrizionali, ipercolesterolemie multigeniche, situazioni di elevato rischio cardiovascolare globale causato da aumento del colesterolo plasmatico, forme a eventuale modesta componente secondaria (escludendosi quelle decisamente secondarie a malattie endocrinologiche – es. ipotiroidismo – o altre analoghe).

**Figura 1.**

Correlazione tra la riduzione della colesterolemia LDL e riduzione del rischio di infarto miocardico non fatale in una metaregressione di numerosi trial di intervento. I cerchi rossi identificano gli studi di intervento di carattere non farmacologico (da Robinson et al., 2005, mod.)<sup>23</sup>.



► Studi recenti confermano che la concentrazione plasmatica di LDLc e, ancor di più, della apo B<sub>100</sub> sono altamente predittive di ateromasi coronarica e di infarto miocardico, a conferma del ruolo cruciale di queste lipoproteine nella patogenesi dell'aterosclerosi e nell'induzione di complicanze cardiovascolari ◀◀

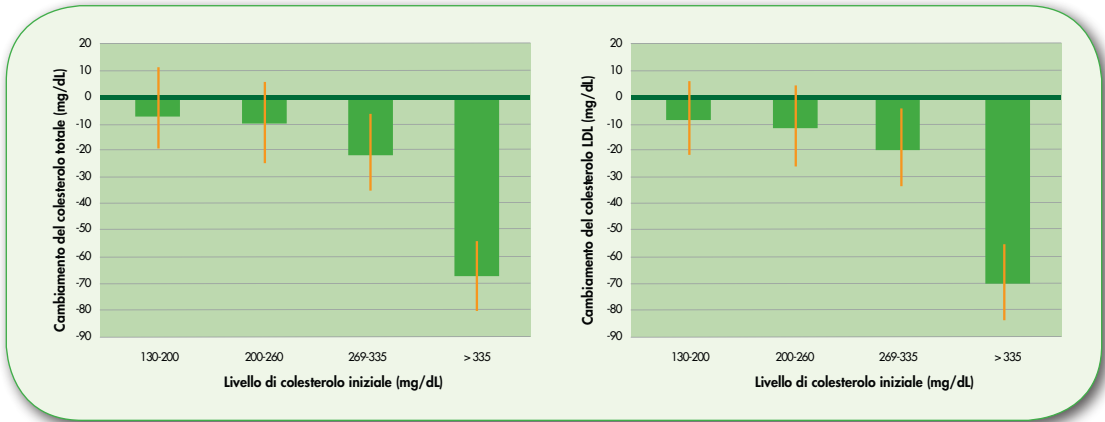
veicolato dalle *Low Density Lipoproteins* (LDLc); eventuali forme genetiche gravi (ad es. ipercolesterolemia familiare autosomica dominante omozigote da deficit del recettore per apo B<sub>100</sub>) o altre iperlipoproteinemie complesse (ad es. *broad-beta disease*) non sono comprese se non altrimenti specificato. Una revisione di quali di queste gravi malattie del metabolismo debbano essere trattate dal medico di medicina generale e quale siano di interesse specialistico è riportata in bibliografia<sup>18</sup>. Numerosi studi epidemiologici documentano una stretta associazione tra livello plasmatico delle LDL e incidenza di MC<sup>f</sup> e altre complicanze dell'aterosclerosi<sup>19</sup>, che

rappresentano la prima causa di morte e invalidità in Italia<sup>20</sup> e in altri paesi d'Europa. Studi recenti confermano che la concentrazione plasmatica di LDLc e, ancor di più, della apo B<sub>100</sub> (l'apolipoproteina legata alle LDL) sono altamente predittive di ateromasi coronarica e di infarto miocardico, a conferma del ruolo cruciale di queste lipoproteine<sup>21</sup> nella patogenesi dell'aterosclerosi e nell'induzione di complicanze cardiovascolari.

Studi controllati condotti con farmaci e diete hanno mostrato come la diminuzione della colesterolemia totale<sup>9</sup> e LDL induca una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari; nella popolazio-

<sup>f</sup> Ai fini del presente documento si adotta la definizione estesa di "malattie cardiovascolari", intese come "tutte le complicanze cardio- e cerebrovascolari, aorto-renali e periferiche dell'aterosclerosi, seguendo gli indirizzi del Ministero della Sanità (Quaderni della Salute, n. 1 MinSan 2010).

<sup>9</sup> Molti studi del passato prendono come riferimento il dosaggio della colesterolemia totale (ovvero della somma di colesterolo delle VLDL, LDL, Lp(a) e HDL), la cui determinante maggiore è usualmente LDLc, che è il vero fattore di rischio.



**Figura 2.** Riduzione del colesterolo totale (a sinistra) e del LDLc (a destra) in funzione dei livelli basali di colesterolemia totale e LDL rispettivamente (da Anderson et al., 1995, mod.)<sup>31</sup>.

ne generale la riduzione del rischio cardiovascolare e dell'incidenza di MC è direttamente proporzionale alla riduzione di LDLc e indipendente dalla modalità utilizzata per abbassarlo<sup>22</sup>.

Il controllo non farmacologico della colesterolemia, oggetto di un'approfondita revisione a livello nazionale<sup>2</sup>, è potenzialmente utile in tutta la popolazione e indicato per:

- gli individui a rischio medio-basso (non candidati a terapia farmacologica);
- i pazienti con ipercolesterolemia severa in trattamento farmacologico massimale;
- i pazienti in trattamento farmacologico (qualsiasi) che non raggiungono gli obiettivi terapeutici prefissati;
- i pazienti che risultino intolleranti ai farmaci o a specifici dietetici;
- gli anziani già in politerapia;
- i bambini ipercolesterolemici figli di genitori con infarto o ictus prematuri

(prima dei 55 anni nel padre e prima dei 65 anni nella madre).

Le indicazioni consolidate sull'effetto clinico della soia, e in specifico dell'utilizzo di proteine della soia (PS) in sostituzione totale o parziale di proteine animali, sono state confermate da più meta-analisi<sup>24,25</sup>, e da revisioni sistematiche, documenti di consenso ed editoriali<sup>26-29</sup>.

Le PS a dose media (20-30 g/die) riducono LDLc in media di 22 mg/dL, ma studi con 30-50 g/die in sostituzione completa delle proteine animali documentano una riduzione di LDLc di oltre 90 mg/dL sia in soggetti con ipercolesterolemia sporadica sia in soggetti con ipercolesterolemia familiare<sup>h</sup>, in 2-4 e 6-8 settimane, rispettivamente<sup>30</sup>. La riduzione osservata è proporzionale ai livelli basali di LDLc del singolo soggetto: è quindi maggiore nei soggetti con ipercolesterolemia severa, minore nei soggetti con LDLc entro i limiti ottimali o appena elevati (Fig. 2).

►► Studi controllati condotti con farmaci e diete hanno mostrato come la diminuzione della colesterolemia totale e LDL induca una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari; nella popolazione generale la riduzione del rischio cardiovascolare e dell'incidenza di malattia cardiovascolare è direttamente proporzionale alla riduzione di LDLc e indipendente dalla modalità utilizzata per abbassarlo ◀◀

<sup>h</sup> Vi sono segnalazioni attendibili, per quanto aneddotiche, di un'azione sulle LDL anche in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote *receptor-defective* (non sui *receptor-negative*).

► Le PS a dose media (20-30 g/die) riducono LDLc in media di 22 mg/dL, ma studi con 30-50 g/die in sostituzione completa delle proteine animali documentano una riduzione di LDLc di oltre 90 mg/dL sia in soggetti con ipercolesterolemia sporadica sia in soggetti con ipercolesterolemia familiare, in 2-4 e 6-8 settimane, rispettivamente ◀◀

► Diete a base di proteine della soia e a basso tenore di grassi saturi e colesterolo alimentare possono essere particolarmente indicate nel soggetto ipercolesterolemico anziano ◀◀

L'effetto ipocolesterolemizzante dipende inoltre dalla quantità di PS consumate, almeno entro i limiti di apporto giornaliero utilizzati nei vari studi, quasi sempre condotti con quote proteiche isocaloriche e corrispondenti ai LARN<sup>1</sup> per sesso ed età<sup>1</sup>.

*La Food and Drugs Administration statunitense, che ha autorizzato un claim<sup>32</sup> sulle PS di grado A-I, ha suggerito l'uso di circa 25 g di PS al dì, anche suddivise in più razioni (da 6-7 g), per ridurre in modo significativo il rischio cardiovascolare<sup>26</sup> e quindi per la prevenzione dell'infarto miocardico e di altre complicanze dell'aterosclerosi.*

Inoltre nell'anziano, ove spesso la ipodisnutrizione assoluta o relativa è correlata a difficoltà di masticazione e di reperimento/preparazione dei cibi oltre che alle alterazioni fisiopatologiche senili, l'impiego di cibi facilmente digeribili e ad alto tenore proteico è certamente suggerito. Diete ipoproteiche ipocaloriche possono facilitare, assieme alla sedentarietà, la perdita di massa magra e la sostituzione adiposa delle masse muscolari, in particolare nell'anziano, fino alla sarcopenia<sup>33</sup>. Le linee guida raccomandano un adeguato livello di attività fisica e la somministrazione di un adeguato tenore di proteine, calcio e altri elementi. Per queste ragioni diete a base di PS e a basso tenore di grassi saturi e colesterolo alimentare possono essere particolarmente indicate nel soggetto ipercolesterolemico anziano ◀◀

lo alimentare possono essere particolarmente indicate nel soggetto ipercolesterolemico anziano. Per altro gli studi finora condotti non documentano una riduzione dell'effetto delle PS in funzione dell'età, anche se mancano dati sufficienti nelle età estreme (ultraottogenari/centenari), che rappresentano quasi sempre le cosiddette coorti neglette in molti settori della ricerca.

Esistono lavori sull'animale da esperimento<sup>34</sup> che suggeriscono un potenziale effetto delle PS contro l'invecchiamento e un'azione favorevole sulla demenza, ma le sperimentazioni cliniche non forniscono prove convincenti o hanno dato esiti contraddittori e negativi<sup>35 36</sup>. Pertanto l'indicazione principale anche nell'anziano è quella relativa all'effetto ipocolesterolemizzante con la finalità di prevenire l'infarto miocardico, l'ictus e, in senso lato, le complicanze dell'aterosclerosi mantenendo un regime nutrizionale completo e corretto.

Le più recenti pubblicazioni confermano che le proteine rappresentano la componente della soia attiva sulle LDL, mentre gli isoflavoni contribuiscono in modo meno significativo. Infatti, la riduzione media di LDLc ottenibile con gli isoflavoni è solo del 3%, anche a dosaggi elevati (300 mg/die). C'è da aggiungere che gli isoflavoni ridotti potrebbero esplicare un'azione antiossidante, ma le evidenze

<sup>1</sup> La RDA (*Recommended Daily Allowance*) o dose giornaliera raccomandata, indica la quantità di vitamine e sali minerali che una persona dovrebbe assumere per soddisfare il fabbisogno minimo giornaliero.

<sup>1</sup> È di particolare interesse che le PS abbiano un effetto ipocolesterolemizzante, anche molto marcato, a dosi corrispondenti a quelle suggerite, e senza mai necessitare di sovradosaggio; per questa ragione la larghissima maggioranza degli autori ha utilizzato dosi di PS uguali agli RDA oppure a una loro frazione ove venivano somministrate anche proteine animali.

sull'utilità di questi composti e di molti altri antiossidanti sono tutt'ora molto modeste, anche se enfatizzate da alcuni <sup>37</sup>. Probabilmente studi futuri potranno chiarire meglio il ruolo dei singoli isoflavoni anche in funzione della diversa sensibilità genetica ed epigenetica alla loro azione.

Come accennato, la riduzione di LDLc è attribuibile alla capacità delle PS di aumentare l'espressione dei recettori per l'apo B<sub>100</sub>. Tale azione è stata ipotizzata per la prima volta nel 1982 <sup>38</sup> e dimostrata alcuni anni dopo <sup>39</sup>.

In definitiva, l'azione ipocolesterolemizzante delle PS è ben documentata (livello IA) per gli adulti/anziani caucasici, uomini e donne, per i quali le dosi efficaci sono note, l'entità dell'effetto sulle LDLc è prevedibile, il rate di ipo- o non-respondere è relativamente basso, anche se variabile in funzione della compliance alla dieta. Per quanto le dosi e le modalità d'uso delle PS siano ben studiate, appare inopportuno generalizzare i risultati della ricerca stessa attribuendoli specificamente a preparati a base di soia, la cui composizione esatta non sia nota.

### **Raccomandazione 1:**

l'effetto ipocolesterolemizzante delle proteine della soia è tanto maggiore quanto più alti sono i livelli basali di LDLc. In soggetti di età adulta-anziana con ipercolesterolemia, il consumo di 20-25 g/die di proteine della soia permette di ottenere una riduzione media della colesterolemia LDL di 22 mg/dL (quindi circa del 10-15%) fino ad arrivare a 90 mg/dL con quantità superiori di proteine della soia (30-50 g/die).

## **2.2. Ipercolesterolemie in età pediatrica**

Per i bambini/adolescenti il livello di evidenza è minore, sia per numero di report che per numerosità dei campioni esaminati. Esistono comunque studi clinici controllati che ne dimostrano l'efficacia ipocolesterolemizzante nel medio <sup>40</sup> e lungo termine, senza interferenze negative con i parametri di crescita staturponderale <sup>41</sup>. In particolare l'effetto delle PS sul profilo lipidico, rispetto a quelle animali, è stato esaminato in uno studio condotto su bambini con ipercolesterolemia autosomica dominante, in età prepubere (3-12 anni). Le variazioni della colesterolemia totale, legata alle LDL e alle HDL e della trigliceridemia sono state controllate periodicamente per 22 settimane, con un programma alimentare che prevedeva dapprima una dieta povera di grassi e proteine animali, successivamente sostituite (al 90%) con quelle della soia. Lo studio dimostra una riduzione altamente significativa del colesterolo totale (CT), -19,2% (p < 0,01), e LDL, -19,7% (p < 0,001), dopo 1 mese di assunzione di PS. Tale riduzione persisteva a 18 settimane (-21,6%, p < 0,001 sia per CT sia per LDLc). Le variazioni di trigliceridi e HDLc non erano invece significative.

Ulteriore conferma dell'efficacia delle PS viene da uno studio crossover condotto su bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote di età media di 9,3 ± 4,5 anni, durato 24 settimane <sup>42</sup>. I partecipanti allo studio sono stati suddivisi in due gruppi trattati con dieta ipocolesterolemizzante tradizionale e dieta

►► Le proteine rappresentano la componente della soia attiva sulle LDL, mentre gli isoflavoni contribuiscono in modo meno significativo ◀◀

►► La riduzione di LDLc è attribuibile alla capacità delle proteine della soia di aumentare l'espressione dei recettori per l'apo B<sub>100</sub> ◀◀

►► Esistono studi clinici controllati che ne dimostrano l'efficacia ipocolesterolemizzante nel medio e lungo termine, senza interferenze negative con i parametri di crescita staturponderale ◀◀

►► Lo studio dimostra una riduzione altamente significativa del colesterolo totale dopo 1 mese di assunzione di proteine della soia ◀◀

►► Le proteine della soia inserite nella dieta in sostituzione o in aggiunta alle proteine animali inducono variazioni significative, di tipo protettivo o antiaterogenico a carico delle diverse frazioni lipoproteiche ◀◀

contenente PS. Tali regimi sono stati invertiti dopo 8 settimane e altrettante di sospensione della dieta (*washout*). Il risultato è positivo e dimostra differenze significative a vantaggio dell'alimentazione contenente PS. La riduzione di CT (16-18 %), LDLc (22-25%) e apo B<sub>100</sub> (19-25%) ottenuta con le PS è risultata significativamente maggiore di quella ottenibile con una dieta povera di grassi e colesterolo e contenente proteine animali ( $p < 0,05$  tra gruppi). Il calo di CT, LDLc e apo B<sub>100</sub> osservato con quest'ultima è stato del 7-8, 12-13 e 7-12% rispettivamente.

Uno studio segnala, sempre in bambini con ipercolesterolemia familiare, un incremento di HDLc ( $p < 0,04$ ) e di apo A1 ( $p < 0,001$ ) ascrivibili alle PS, non accompagnato dall'attesa riduzione di LDLc<sup>40</sup>; gli autori dello studio spiegano questo risultato negativo con il basso rapporto polinsaturi/saturi (0,3) nella dieta prescritta, anche se un'insufficiente quantità di PS può essere un'ulteriore concausa<sup>40</sup>. L'aumento di HDLc (+4%,  $p < 0,04$ ) è confermato da uno studio randomizzato con cross-over, in cui veniva somministrato alternativamente latte bovino o latte di soia a bambini con ipercolesterolemia familiare (età media di  $8 \pm 1$  anni)<sup>43</sup>. In quest'ultimo studio si è avuta anche una riduzione significativa ( $p < 0,05$ ) dei trigliceridi.

►► La somministrazione di proteine della soia può essere proponibile in quantità variabile in relazione al peso del bambino o dell'adolescente ◀◀

Per altro esistono, con prevalenza variabile dallo 0,5 al 3%, altre ipercolesterolemie primitive, diverse dall'ipercolesterolemia familiare; tra queste si annoverano l'ipercolesterolemia familiare combinata, le ipercolesterolemie poligeniche. Per queste malattie dovrebbero essere

approntati programmi alimentari adeguati ai fini della prevenzione cardiovascolare, eventualmente basate sulle PS e su altri nutrienti.

In conclusione i risultati attuali dimostrano che le PS inserite nella dieta in sostituzione o in aggiunta alle proteine animali inducono variazioni significative, di tipo protettivo o antiaterogenico a carico delle diverse frazioni lipoproteiche. Tali dati sono di interesse per l'alimentazione del bambino iperlipoproteinemico.

La somministrazione di PS può essere proponibile in quantità variabile in relazione al peso del bambino o dell'adolescente: da 2,5-5 g/die dopo l'anno di età, aumentando l'apporto a 5-10 g/die nel bambino che ha raggiunto il peso di 20 kg e a 7,5-15 g/die in quello di 30 kg di peso, sino ad integrare l'alimentazione con un apporto di PS pari a 10-20 g/die nel ragazzo/a adolescente di circa 40 kg di peso.

L'effetto ipocolesterolemizzante o l'aumento di HDLc attribuibile a cibi contenenti proteine ad elevato valore biologico può costituire, per i bambini e i giovani in fase di crescita, un ulteriore vantaggio.

Per i bambini e i giovani è determinante la disponibilità di cibi ad alto tenore proteico, con apporto molto ridotto di grassi saturi e zuccheri semplici, di buona palatabilità e gustosità, per consentire la reale compliance alla dieta. La prescrizione di diete in realtà piacevoli rappresenta uno stimolo positivo per i giovani e una forma di corretta educazione alla salute. Una recente revisione di questi argomenti, alla luce



del rilevante aumento di casi di obesità e conseguenti alterazioni metaboliche nei bambini <sup>m</sup>, suggerisce fortemente di riconsiderare l'uso di cibi di origine vegetale <sup>44</sup> assieme alla necessità di promuovere studi e ricerche sull'effetto dei nutrienti in bambini, adolescenti e giovani adulti.

### **Raccomandazione 2:**

l'uso di proteine della soia in età pediatrica è indicato in soggetti con ipercolesterolemia poligenica o familiare: in questi ultimi l'effetto ipocolesterolemizzante sinergizza con l'eventuale impiego di statine.

Il Panel segnala che nel caso di bambini o giovani con ipercolesterolemia familiare eterozigote, la sostituzione delle proteine animali con proteine vegetali di soia e con altri eventuali accorgimenti nutrizionali rappresenta un'efficace misura terapeutica, di particolare utilità ove non si ponga un'indicazione al trattamento farmacologico o lo stesso risulti insufficiente a raggiungere il goal desiderato.

L'utilità dell'impiego di alimenti a base di PS in bambini o giovani con ipercolesterolemia lieve o a rischio di obesità e sindrome metabolica è meno documentata tuttavia può trovare un razionale nel contesto della strategia nutrizionale complessiva (cfr. capitolo 3.2).

## **2.3. Ipercolesterolemia nella donna in menopausa**

Valgono per la donna adulta e anziana le stesse indicazioni e considerazioni riportate al paragrafo 2.1. La maggioranza degli studi sull'effetto ipocolesterolemizzante delle PS comprende infatti casistiche formate da uomini e donne adulti e anziani. Per altro nella donna ipercolesterolemica in peri- e in postmenopausa si delineano altri possibili obiettivi terapeutici, da associare a quello preventivo ipocolesterolemizzante. In particolare è essenziale garantire l'apporto di una corretta quantità di calcio, la cui fonte alimentare principale è costituita da latte e i suoi derivati (yogurt e formaggi) <sup>45 46</sup>.

Il fabbisogno giornaliero di calcio è essenziale per mantenere in equilibrio il bilancio calcico, per evitare, cioè, un'anormale risposta secretoria da parte delle paratiroidi con aumento del turnover osseo e della perdita ossea. Infatti, se l'apporto alimentare è insufficiente, la massa minerale contribuisce a ristabilire il pool extra-osseo.

Il fabbisogno di calcio varia in relazione alle epoche fisiologiche della vita e passa dagli 800-1.000 mg/die della donna in età fertile ai 1.200-1.500 mg/die della donna in menopausa (Livelli di Assunzione Giornaliera Raccomandati di Nutrienti per la popolazione italiana, LARN). Tuttavia, alcuni studi epidemiologici, anche italiani, hanno evidenziato una bassa assunzio-

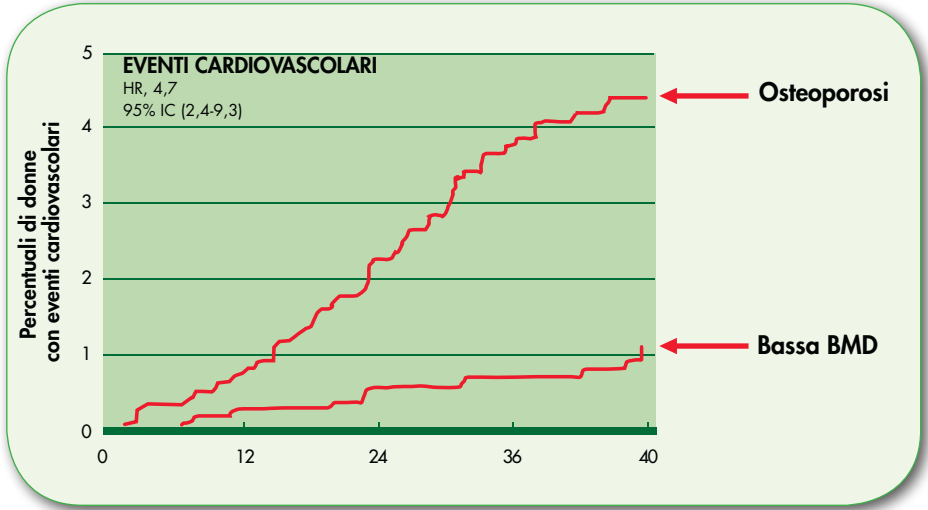
►► Nel caso di bambini o giovani con ipercolesterolemia familiare eterozigote, la sostituzione delle proteine animali con proteine vegetali di soia e con altri eventuali accorgimenti nutrizionali rappresenta un'efficace misura terapeutica ◀◀

►► Il fabbisogno giornaliero di calcio è essenziale per mantenere in equilibrio il bilancio calcico e varia in relazione alle epoche fisiologiche della vita ◀◀

<sup>m</sup> Particolarmente evidente in alcuni paesi della UE, tra cui l'Italia e la Spagna e negli Stati Uniti.

**Figura 3.**

Incidenza di eventi cardiovascolari in un periodo di 48 mesi in donne con osteoporosi rispetto a donne con bassa BMD (*bone mineral density*) (da Tankó, 2005, mod.)<sup>47</sup>.



►► Sopra i 60 anni, una donna su tre soffre di osteoporosi, mentre, nella fascia tra 70 e 79, tale dato si attesta intorno al 45% della popolazione ◀◀

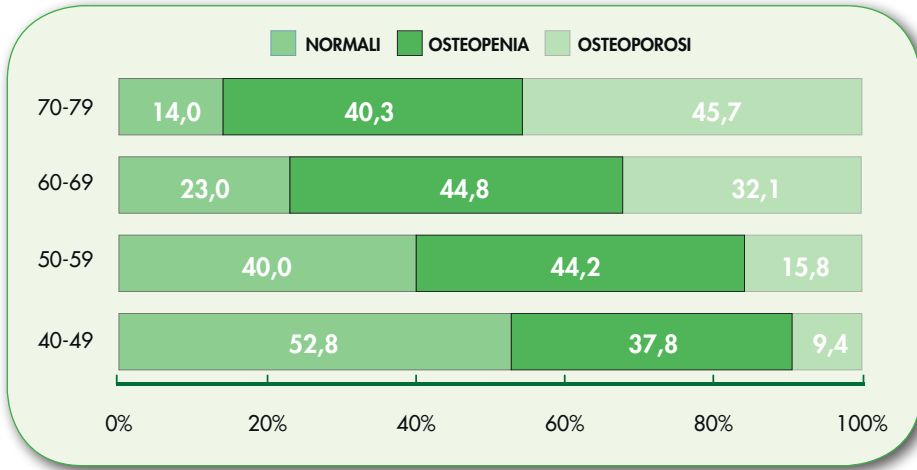
►► Durante e dopo la menopausa si verificano profonde alterazioni metaboliche associate spesso ad aumento del peso corporeo, a insulino-resistenza e/o diabete, ad aumento della pressione arteriosa, con conseguente forte aumento del rischio di eventi cardiovascolari ◀◀

ne giornaliera di calcio nella dieta<sup>48</sup>. In campioni di popolazione del Nord Italia, il 20% degli anziani segue diete con bilancio calcico negativo e il 50% assume quantità di calcio largamente inferiori ai LARN e sotto la soglia dei 400-500 mg/die<sup>48</sup>. Ne consegue che non solo bisogna evitare che interventi di educazione nutrizionale possano comportare un'ulteriore riduzione dell'apporto calcico, ma, al contrario, è necessario stimolare un incremento del suo apporto. Ciò vale soprattutto per le donne in menopausa, durante la quale si osserva un netto aumento del rischio di osteoporosi: i dati italiani dello studio ESOPO (*Epidemiological Study on the Prevalence of Osteoporosis*) ci dicono che, sopra i 60 anni, una donna su tre soffre di osteoporosi, mentre, nella fascia tra 70 e 79, tale dato si attesta intorno al 45% della popolazione<sup>49</sup>.

Inoltre durante e dopo la menopausa, con la progressiva riduzione della sintesi

degli estrogeni, si verificano profonde alterazioni metaboliche (aumento delle LDL e riduzione delle HDL) associate spesso ad aumento del peso corporeo, a insulino-resistenza e/o diabete, ad aumento della pressione arteriosa, con conseguente forte aumento del rischio di eventi cardiovascolari.

È quindi vero che in questa fase della vita della donna è opportuno aumentare l'introito di calcio (e quindi considerare con attenzione il latte e i suoi derivati), ma non va trascurato che i formaggi contengono una rilevante quota di lipidi (e di calorie) e possono quindi peggiorare il profilo di rischio cardiovascolare (ed in particolare i livelli lipidemici) della donna stessa. A complicare la situazione va aggiunto che le fonti casearie di calcio possono essere sfavorevoli perché costituiscono anche una fonte importante di proteine animali. In effetti, una dieta ricca di proteine, in particolare quelle animali (presenti nelle carni, ma anche nei formaggi), essendo acidificante,



**Figura 4.** Prevalenza di osteopenia ed osteoporosi – Popolazione femminile in Italia (anno 2000) da studio ESOPO.

potrebbe favorire la mobilitazione del calcio osseo (e, quindi, il riassorbimento osseo), che viene utilizzato come tampone nel controllo omeostatico dell'acidità del sangue. Una delle funzioni del calcio è infatti quella di neutralizzare l'eccesso di acidità e l'osso costituisce una riserva di basi facilmente mobilizzabili, sotto forma di sali alcalini di calcio, in grado di bilanciare gli acidi endogeni generati da precursori animali e di preservare le concentrazioni plasmatiche di bicarbonato prevenendo così l'acidosi metabolica. Quindi, se da un lato le proteine favoriscono l'assorbimento intestinale di calcio, dall'altro ne aumentano la secrezione. Da qui il paradosso: un eccesso di calcio introdotto con una dieta ricca di formaggi, può avere come effetto finale un eccesso di perdita di calcio dalle ossa, ipercalciuria e bilancio negativo del calcio.

Pertanto la raccomandazione, data spesso in menopausa, di aumentare l'apporto di calcio esclusivamente o preferenzialmente attraverso prodotti case-

ari andrebbe in realtà valutata con una certa cautela, sia per l'alto apporto di grassi saturi che questi alimenti di solito forniscono, sia per il possibile effetto sfavorevole sul bilancio del calcio attribuibile all'effetto acidificante delle proteine animali, che non si osserva durante diete ricche in frutta e verdura e con un corretto apporto di potassio e di sostanze alcalinizzanti<sup>50-52</sup>.

Dunque, molte linee guida suggeriscono di utilizzare alimenti a contenuto lipidico non elevato ma con valido apporto di calcio (latte scremato o parzialmente scremato e yogurt magri; formaggi a minor contenuto in grassi; pesci e molluschi come alici, calamari, polpo, sugarello, cozze, marmora; verdure e ortaggi come rucetta, agretti, radicchio verde, broccoletti, indivia). Inoltre, un utile apporto di calcio può provenire dalle acque minerali con un contenuto di calcio elevato (150-200 mg/l), facilmente individuabile sulle etichette in quanto obbligatorio per legge<sup>53</sup> ed in genere ben assimilabile. *Prodotti a base*

►► Un eccesso di calcio introdotto con una dieta ricca di formaggi, può avere come effetto finale un eccesso di perdita di calcio dalle ossa, ipercalciuria e bilancio negativo del calcio ◀◀

►► Molte linee guida suggeriscono di utilizzare alimenti a contenuto lipidico non elevato ma con valido apporto di calcio ◀◀

►► Prodotti a base di proteine della soia, eventualmente arricchiti di calcio, possono rappresentare quindi una indicazione ottimale per la donna in menopausa ◀◀

di PS, eventualmente arricchiti di calcio, possono rappresentare quindi un'indicazione ottimale per la donna in menopausa, in quanto consentono di centrare tutti gli obiettivi dietetici che ci si prefigge per la menopausa: riduzione del LDLc, aumento delle HDL, ottimizzazione dell'apporto di calcio, riduzione dell'apporto calorico e lieve effetto ipotensivo. Vi sono indicazioni generiche per l'uso preferenziale di PS in queste e altre condizioni di rischio <sup>54</sup>, con l'avvertimento, però, di evitare quei prodotti a base di soia con caratteristiche bromatologiche non sufficienti <sup>55</sup>.

Inoltre numerose segnalazioni della letteratura sono relative a un eventuale effetto della soia sui sintomi della menopausa (quali ad esempio flushing <sup>56</sup>), in particolare ove vengano utilizzati tipi di soia particolarmente ricchi in fitoestrogeni. Una recente meta-analisi indica che anche questo tipo di nutrienti induce modificazioni ormonali modeste e il cui eventuale significato clinico è tuttora da determinare <sup>57</sup>, anche se alcuni Autori ne suggeriscono un'efficacia proprio nel prevenire l'osteoporosi nelle donne in menopausa <sup>58</sup>.

### Raccomandazione 3:

nella donna in età peri- e post-menopausale con ipercolesterolemia, l'impiego di proteine della soia è giustificato ai fini della prevenzione delle malattie cardiovascolari.

L'utilizzo di questi prodotti, eventualmente arricchiti con calcio, consente un'adeguata gestione della colesterolemia con influenze favorevoli sul bilancio calcico, quindi sulla struttura scheletrica.

Per le donne in menopausa o post-menopausa senza ipercolesterolemia si rimanda ai capitoli 3.2 e 4.

## 2.4. Diabete e sindrome metabolica

Il diabete di tipo 2 è una malattia metabolica complessa causata dalla presenza di un difetto della secrezione dell'insulina e da una resistenza all'azione dell'insulina stessa. Negli ultimi anni si è osservato un vertiginoso aumento della prevalenza e dell'incidenza di questa malattia, sia nei paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo e si prevede che intorno al 2020 la popolazione diabetica mondiale sarà raddoppiata. Tra le cause di questo fenomeno sono l'invecchiamento della popolazione, l'aumento dell'obesità e della sedentarietà. Dati recenti segnalano un aumento di incidenza anche nella popolazione in età giovanile e nei bambini <sup>59</sup>. Il diabete è inoltre considerato da alcune linee guida un "equivalente" di MC a causa dell'elevato rischio di infarto miocardico (in alcuni studi fino a 4 volte superiore quello della popolazione generale a parità di età, sesso e altri fattori di rischio), ed è causa di ictus e arteriopatia periferica. Una recente review sistematica e meta-analisi suggerisce per altro, per la prevenzione primaria della malattia coronarica nel diabetico, di effettuare la valutazione degli altri fattori di rischio presenti e non considerarlo tout court un equivalente di CHD <sup>60</sup>; probabilmente fattori genetici possono condizionare la forza dell'associazione tra diabete e CHD.

►► Il diabete è considerato da alcune linee guida un "equivalente" di malattia cardiovascolare a causa dell'elevato rischio di infarto miocardico ed è causa di ictus e arteriopatia periferica ◀◀

Negli ultimi anni sono stati effettuati molti studi sulla sindrome metabolica (associazione di diabete o insulino-resistenza, ipertensione, ipertrigliceridemia o riduzione delle HDL, obesità)<sup>n 61 62</sup>; il comune denominatore di questa sindrome è l'insulino-resistenza e ad essa è associato un aumentato rischio cardiovascolare. Alcuni farmaci (ad es. la metformina) e un adeguato trattamento dietetico associato ad aumento dell'attività fisica possono prevenire o attenuare queste condizioni patologiche, il cui costo sociale ed economico è molto elevato<sup>63-65</sup>. Tra le misure dietetiche a valenza preventiva e terapeutica viene suggerito di aumentare il consumo di pesce, cereali, legumi e verdura, ridurre l'apporto di grassi saturi e trans, limitare il consumo di alcoolici e utilizzare cibi a basso indice glicemico, nel contesto di una dieta isocalorica o ipocalorica se presente sovrappeso.

Numerosi costituenti della soia hanno un effetto potenzialmente favorevole sul diabete e, più in senso lato, sull'insulino-resistenza e alcuni autori ne enfatizzano l'utilità terapeutica nella sindrome metabolica<sup>66</sup>.

L'insieme dei dati sperimentali oggi a disposizione dimostra che una dieta ricca in PS è quindi utile nella dietoterapia del diabete, anche se serviranno ulteriori ricerche per trarre conclusioni definitive riguardo all'efficacia a lungo e lunghissimo termine degli interventi sulla dieta e sullo stile di vita nel diabetico. In particolare sarà necessario definire

con maggior precisione alcuni aspetti quantitativi (ad esempio per definire, per ogni singolo componente attivo, dose esatta, rapporto tempo/effetto, quota di responder, sottocategorie di diabete in cui è più efficace e altre variabili di interesse per la medicina clinica), aspetti viceversa molto ben chiariti per l'azione ipocolesterolemizzante della soia.

Il Panel in questo momento sottolinea come prodotti a base di PS possano avere un effetto favorevole, al di là di possibili azioni farmacologiche di singoli costituenti, nei pazienti con diabete e sindrome metabolica, in quanto consentono di ridurre l'apporto di grassi saturi e calorie totali, di zuccheri semplici, aumentando quello di proteine vegetali, fibre, polinsaturi e in quanto sono più spesso a indice glicemico basso.

In casi specifici (ad esempio pazienti diabetici con ipercolesterolemia ed ipertensione) detti effetti – assieme agli altri elencati in precedenza – possono essere determinanti per ridurre il rischio cardiovascolare globale del paziente diabetico. Si ricorda infatti che per una efficace prevenzione cardiovascolare nel soggetto diabetico è necessario ridurre i fattori di rischio associati, e segnatamente il livello di LDLc<sup>67</sup>, fino a valori target (orientativamente < 100 mg/dL), obiettivo raggiungibile anche con la sola dieta a base di PS (cfr. capitolo 2.1). Sperimentazioni specifiche su soggetti diabetici potrebbero definire meglio ulte-

▶▶ Numerosi costituenti della soia hanno un effetto potenzialmente favorevole sul diabete e, più in senso lato, sull'insulino-resistenza e alcuni autori ne enfatizzano l'utilità terapeutica nella sindrome metabolica ◀◀

▶▶ Prodotti a base di proteine della soia hanno un effetto favorevole, al di là di possibili azioni farmacologiche di singoli costituenti, nei pazienti con diabete e sindrome metabolica, in quanto consentono di ridurre l'apporto di grassi saturi e calorie totali, di zuccheri semplici, aumentando quello di proteine vegetali, fibre, polinsaturi e in quanto sono più spesso a indice glicemico basso ◀◀

▶▶ Per una efficace prevenzione cardiovascolare nel soggetto diabetico è necessario ridurre i fattori di rischio associati, e segnatamente il livello di LDLc, fino a valori target, obiettivo raggiungibile anche con la sola dieta a base di proteine della soia ◀◀

<sup>n</sup> Esistono numerosi definizioni diverse di sindromi metaboliche; si rinvia alla letteratura quotata per una revisione delle più recenti definizioni internazionali "armonizzate" e per una revisione critica di tutte le definizioni.

►► L'obesità è ormai una pandemia ed i suoi effetti sfavorevoli sulla salute delle società continuano a crescere rapidamente in vari paesi e tra le persone di tutte le età ◀◀

►► L'aumento di incidenza e di prevalenza del sovrappeso e dell'obesità è stato attribuito alla riduzione dell'attività fisica, ma soprattutto a cambiamenti delle abitudini alimentari ◀◀

►► Cibi a base di soia, e in particolare delle sue proteine, potrebbero avere due ordini di vantaggi nelle terapie del sovrappeso e dell'obesità ◀◀

riori effetti di queste diete ipoglicidiche- ipocaloriche arricchite in soia.

Alcuni studi recenti indicano un possibile effetto di alcune componenti della soia (isoflavoni associati a dieta mediterranea e ad attività fisica)<sup>68</sup> nel ridurre l'insulino-resistenza in donne anziane, ma uno studio clinico controllato in doppio cieco non conferma questi dati<sup>69</sup> e tende ad escludere l'ipotesi che le PS o gli isoflavoni abbiano un effetto favorevole sul controllo glicemico o all'insulino-resistenza. Pertanto, si può ipotizzare solo un effetto favorevole indiretto della soia sull'insulino-resistenza (ad esempio basso indice glicemico, bassa densità calorica). Una review recente<sup>70</sup> conferma invece i dati di pochi, ma concordi, studi sperimentali sull'effetto antialbuminurico di diete a base di PS in diabetici nefropatici.

---

### Raccomandazione 4:

l'uso di proteine della soia nel paziente diabetico o con sindrome metabolica concorre significativamente al controllo della colesterolemia LDL, contribuendo alla riduzione del rischio cardiovascolare. Vantaggi indiretti possono derivare anche dalla bassa densità energetica e dal basso indice glicemico di molti prodotti a base di soia.

---

## 2.5. Obesità

L'obesità è ormai una pandemia ed i suoi effetti sfavorevoli sulla salute delle società continuano a crescere rapidamente in vari paesi e tra le persone di tutte le età<sup>71-74</sup>; essa costituisce una grande sfi-

da per la salute pubblica dal momento che rappresenta un fattore indipendente facile da riconoscere ma che preannuncia una mortalità prematura<sup>75</sup>, in particolare quando associato, come di regola, a diabete o insulino-resistenza, dislipidemia, ipertensione.

L'aumento di incidenza e di prevalenza del sovrappeso e dell'obesità è stato attribuito alla riduzione dell'attività fisica, ma soprattutto a cambiamenti delle abitudini alimentari (maggiore disponibilità e maggior consumo di alimenti ad alto contenuto energetico; aumento dei consumi voluttuari in senso lato<sup>76</sup>) e sarebbe causato dalla presenza, nella nostra popolazione, di un'ampia fascia di persone selezionate per avere meccanismi di efficiente utilizzazione e conservazione dell'energia (c.d. "thrifty genotypes"<sup>77</sup>) filogeneticamente adatti ai periodi di carestie e di scarsa disponibilità di risorse, che hanno caratterizzato gli ultimi millenni di storia dell'uomo, ma ora prona all'obesità e alle malattie metaboliche. Cibi a base di soia, e in particolare delle sue proteine, potrebbero avere due ordini di vantaggi nelle terapie del sovrappeso e dell'obesità: a) si caratterizzano come tendenzialmente ipocalorici a parità di porzione media consumata, rispetto ad altri cibi, avendo però una alta densità di nutrienti essenziali (ad esempio vitamine e aminoacidi) e, b) potrebbero avere un effetto sul senso di sazietà e/o sui meccanismi di regolazione dell'assunzione di cibo.

Infatti l'assunzione di alimenti ad alto contenuto proteico tende a indurre sazietà, controllando l'appetito e la quantità di cibo ingerita<sup>78</sup>. Tra i tre macronutrienti

(carboidrati, grassi e proteine), le proteine hanno l'effetto più potente nel sopprimere il senso di fame e la conseguente assunzione di cibo. Inoltre, le proteine nella dieta hanno dimostrato di indurre maggiori effetti termogenici, e di poter indurre una maggiore perdita di peso, rispetto ai carboidrati<sup>79</sup>; il loro equivalente calorico (3,9 kcal/g) è molto inferiore a quello dei lipidi (9 kcal/g) e, grazie all'azione dinamico-specifica, di poco inferiore anche a quella degli idrati di carbonio (4-4,1). In soggetti in sovrappeso e obesi, il consumo elevato di proteine (25% delle calorie totali) in sei mesi ha prodotto una perdita di peso maggiore rispetto al consumo elevato di carboidrati. In questo studio la dieta era isolipidica (30% delle calorie totali). In un analogo studio di 4 settimane in maschi iperinsulinemici, la dieta ad alto contenuto proteico e a ridotto contenuto calorico (45% di proteine, 25% di carboidrati, e il 30% di grassi) ha indotto una maggiore perdita di peso e un maggiore effetto termogenico, rispetto ad una dieta ipocalorica ad alto contenuto di carboidrati (12% di proteine, carboidrati 58%, e il 30% di grassi)<sup>80</sup>. Analogamente in studi su soggetti adulti sani<sup>81</sup>.

Alcuni lavori suggeriscono che tali effetti siano correlati anche alla diminuzione dell'appetito; recentemente, Batterham et al. hanno esaminato gli effetti delle proteine sulla sazietà e le risposte degli ormoni intestinali, dimostrando un aumento dell'ormone peptide intestinale YY (PYY) noto per inibire l'appetito negli esseri umani e roditori<sup>82</sup>.

Il tipo di proteina utilizzata pare avere un effetto rilevante. Lang et al.<sup>83</sup> hanno

confrontato gli effetti di sei diverse proteine (albumina d'uovo, caseina, gelatina, PS, proteina dei piselli, glutine del grano), sulla sazietà in soggetti in buona salute. Pur con qualche riserva di carattere sperimentale e interpretativo, i dati suggeriscono che il consumo di prodotti a base di proteine, in particolare della soia, può sopprimere l'assunzione di cibo e favorire la sazietà aumentando il dispendio energetico.

Alcuni studi di scuola italiana hanno valutato a breve e a lungo termine gli effetti delle diete ipocaloriche contenenti proteine provenienti da fonti diverse sul peso corporeo e sui lipidi plasmatici in soggetti obesi<sup>84</sup>, dimostrando che diete ipocaloriche isoproteiche con soia oppure con caseina hanno effetti differenziati sulle frazioni lipidiche, come ampiamente atteso, essendo le prime preferibili alle seconde anche negli obesi sottoposti a dieta dimagrante. In senso analogo gli studi di Yamashita su donne in sovrappeso o obese<sup>85</sup>.

Allison<sup>86</sup> ha condotto uno studio randomizzato e controllato somministrando per 12 settimane a 100 soggetti obesi un pasto sostitutivo a base di PS a basso contenuto calorico. I soggetti trattati con il pasto sostitutivo a base di soia hanno perso più peso (7,0 kg) rispetto ai controlli (2,9 kg) e hanno ottenuto una riduzione significativamente maggiore della massa grassa e di LDLc.

I meccanismi con cui le PS possono esercitare i benefici effetti sull'obesità non sono comunque del tutto chiari, anche se alcuni effetti, ad esempio sull'assorbimento dei lipidi, sull'insulino-resistenza, sul metabolismo degli acidi grassi, oppure quelli dipendenti dalla componente

►► In soggetti in sovrappeso e obesi, il consumo elevato di proteine (25% delle calorie totali) in sei mesi ha prodotto una perdita di peso maggiore rispetto al consumo elevato di carboidrati ◀◀

►► I dati suggeriscono che il consumo di prodotti a base di proteine, in particolare della soia, può sopprimere l'assunzione di cibo e favorire la sazietà aumentando il dispendio energetico ◀◀

►► Le proteine della soia nella dieta hanno effetti potenzialmente benefici nell'eccesso ponderale. Il consumo di proteine della soia può influenzare favorevolmente il senso di sazietà e ridurre il grasso corporeo in eccesso negli animali obesi e negli umani obesi ◀◀

fitoestrogenica, sono di interesse e potenziale utilità proprio nel soggetto obeso. Un'altra ipotesi di grande interesse, derivata da più studi, è che i peptidi derivanti dalla digestione delle proteine possano contribuire al senso di sazietà attraverso l'attivazione indipendente sia del recettore degli oppioidi che del recettore della colecistochinina<sup>87</sup>, che nell'uomo ha un ruolo importante nella regolazione dell'assunzione di cibo. Inoltre sono stati studiati gli effetti della sinergia tra colecistochinina e amilina (ormone polipeptidico co-secreto, in fase post-prandiale, con l'insulina ad opera delle cellule beta pancreatiche) e le relazioni con la leptina (ormone secreto dal tessuto adiposo, muscolare e altri tessuti), che aprono nuove possibili interpretazioni all'azione selettiva di diversi tipi di proteine.

In conclusione, un numero crescente di dati provenienti da studi nutrizionali negli animali e nell'uomo indicano che le PS nella dieta hanno effetti potenzialmente benefici nell'eccesso ponderale. Il consumo di PS può influenzare favorevolmente il senso di sazietà e ridurre il grasso corporeo in eccesso negli animali obesi e negli umani obesi. L'assunzione di PS può migliorare anche la resistenza all'insulina con meccanismo indiretto e forse attraverso qualche suo specifico componente; la letteratura sull'argomento è contraddittoria (cfr. capitolo 2.4).

Gli studi clinici che sono stati condotti sugli esseri umani obesi sono pochi e limitati dalla durata relativamente breve degli interventi dietetici e l'inclusione di un piccolo numero di soggetti.

Il Panel invita, al fine di ridurre il peso

corporeo senza modificare la massa magra, a seguire gli apporti di macronutrienti suggeriti per la popolazione generale (indicativamente 17-20% di proteine, 26-30% di grassi e 50-55% di carboidrati), salvo presenza di specifiche indicazioni.

---

### Raccomandazione 5:

l'uso di proteine della soia nel paziente obeso e in sovrappeso può favorire il senso di sazietà, fornisce un ridotto apporto calorico e presenta effetti vantaggiosi sul metabolismo glicolipidico.

---

Il possibile utilizzo di cibi a base di PS concentrate per ridurre il senso di fame e/o aumentare il senso di sazietà potrà rappresentare un ulteriore campo di studio, in particolare nei soggetti con atteggiamento compulsivo, con insulino-resistenza marcata, e in altre condizioni che facilitino gli abusi alimentari inducendo fame.

## 2.6. Ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa è uno dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare, soprattutto per la sua diffusione nelle popolazioni dei paesi industrializzati e più di recente anche nei paesi in via di sviluppo. Un'analisi condotta da Kearney e pubblicata su Lancet nel 2006 ha confermato l'elevata prevalenza attuale dell'ipertensione arteriosa, che coinvolge circa 1 miliardo di persone a livello mondiale, con un incremento stimato del numero di individui affetti da tale patologia fino a 1,6 miliardi entro il 2025<sup>88</sup>. Questi dati sono stati confermati da altre recenti stime prospettiche, elaborate

►► L'ipertensione arteriosa è uno dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare che coinvolge circa 1 miliardo di persone a livello mondiale, con un incremento stimato del numero di individui affetti da tale patologia fino a 1,6 miliardi entro il 2025 ◀◀



dall'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>89 90</sup>. In Italia, la proporzione di pazienti affetti da ipertensione arteriosa è stimata in oltre il 20% della popolazione adulta, con punte fino al 50% della popolazione anziana<sup>91</sup>.

L'ipertensione arteriosa raddoppia il rischio di sviluppare un infarto miocardico e moltiplica per quattro il rischio di ictus cerebrale entro i successivi 10 anni<sup>92</sup>: studi recenti ne sottolineano la letalità rispetto alle altre condizioni patologiche o socio-economiche<sup>93</sup>. La riduzione dei valori pressori si associa a una significativa riduzione delle complicanze cardiovascolari, metaboliche e renali, dell'ipertensione<sup>94 95</sup>.

Una riduzione pressoria anche di pochi millimetri di mercurio determina una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari maggiori, sia negli adulti sia negli anziani<sup>96 97</sup>.

Dal momento che nel paziente affetto da ipertensione arteriosa, come nel diabetico, si riscontra spesso la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare (ipercolesterolemia, obesità, sindrome metabolica, diabete mellito ed altri)<sup>98</sup>, è fondamentale che la gestione diagnostica e terapeutica dell'ipertensione sia integrata e quindi rivolta al miglioramento del rischio cardiovascolare globale del singolo individuo, più che alla sola riduzione dei valori pressori elevati<sup>99 100</sup>.

La terapia farmacologica, da sola, difficilmente può raggiungere questo obiettivo. È pertanto necessario integrare l'eventuale terapia farmacologica con modificazioni "virtuose" dello stile di vita (in particolare: attività fisica e corretta nutrizione); queste indicazioni, secondo

le linee guida, devono precedere e accompagnare la terapia con anti-ipertensivi. In particolare la dieta può svolgere un ruolo essenziale<sup>101</sup>. Il *Dietary Approach to Stop Hypertension* (DASH)<sup>102</sup>, e altri analoghi studi clinici controllati, hanno documentato in modo inequivocabile il ruolo della dieta nel controllo dell'ipertensione, confermato sia dalle linee guida europee<sup>103</sup>, sia delle raccomandazioni nord-americane<sup>104</sup>, in tutti gli stadi della malattia.

Nell'ambito degli alimenti con potenziale attività terapeutica sull'ipertensione arteriosa e su fattori di rischio cardiovascolare e metabolici ad essa associati (tra cui soprattutto l'ipercolesterolemia<sup>1</sup>), si sta progressivamente affermando il ruolo della soia. Un documento di consenso, redatto dal *Nutrition Committee* dell'*American Heart Association* e pubblicato nel 2006, riassume gli effetti favorevoli delle PS sullo stato di salute cardiovascolare<sup>105</sup>. Inoltre, nel citato *claim* emanato dalla *Food and Drug Administration* è stato suggerito l'impiego di 25 g di PS al giorno per contribuire a ridurre il rischio di eventi cardiovascolari<sup>106</sup>. Studi clinici recenti, soprattutto di carattere osservazionale, hanno inoltre messo in evidenza le proprietà antipertensive delle PS; in particolare, in uno studio recente condotto da Yang sono stati forniti dati di notevole interesse<sup>107</sup>, mentre sperimentazioni condotte con co-tiledoni di soia ad alto tenore di fibre non hanno sortito effetti sulla pressione arteriosa<sup>108</sup>. Per altro numerosi studi suggeriscono un effetto ipotensivo da parte di diete ipo-colesterolemizzanti e di stantine<sup>109</sup>, in parte rapportabile all'azione

►► L'ipertensione arteriosa raddoppia il rischio di sviluppare un infarto miocardico e moltiplica per quattro il rischio di ictus cerebrale entro i successivi 10 anni ◀◀

►► La riduzione dei valori pressori si associa a una significativa riduzione delle complicanze cardiovascolari, metaboliche e renali, dell'ipertensione ◀◀

►► Studi clinici recenti, soprattutto di carattere osservazionale, hanno inoltre messo in evidenza le proprietà antipertensive delle proteine della soia ◀◀

► Nelle donne che consumavano quantità superiore o uguale a 25 g di proteine della soia al dì nella dieta vi era una riduzione media di circa 2 mmHg della pressione sistolica e di circa 1 mmHg della pressione arteriosa diastolica rispetto al gruppo che consumava meno di 2,5 g/die ◀◀

►► Questo risultato fa presupporre riduzioni del rischio cardiovascolare associate alle riduzioni pressorie nella popolazione che consumava alti quantitativi di soia. Se, infine, si considera che la soia esercita importanti effetti favorevoli sugli altri fattori di rischio cardiovascolare, è ragionevole presumere che vi sia una consistente riduzione del rischio cardiovascolare globale in quei soggetti che consumano abitualmente questo prodotto nella loro dieta ◀◀

ipocolesterolemizzante “per sé”, per quanto i costituenti della dieta che possono influenzare la pressione (apporto in sodio, potassio e acqua, fibre, polinsaturi omega-6 e omega-3, monoinsaturi, per citarne alcuni) siano troppo numerosi per trarre conclusioni definitive.

Di grande interesse lo studio di Yang, pianificato per verificare precedenti osservazioni (con numerosità campionarie modeste o di durata molto breve) che già suggerivano un effetto antipertensivo della soia. Lo studio condotto sulle donne cinesi adulte e anziane (40-70) ha valutato 45.694 partecipanti allo *Shanghai Women's Health Study* con un periodo di osservazione sino a 3 anni <sup>107</sup>. Le donne incluse nello studio, all'epoca del reclutamento, non avevano ipertensione, diabete o storia di MC <sup>107</sup>. I risultati dimostrano come nelle donne che consumavano quantità superiore o uguale a 25 g di PS al dì nella dieta vi era una riduzione media di circa 2 mmHg della pressione sistolica e di circa 1 mmHg della pressione arteriosa diastolica rispetto al gruppo che consumava meno di 2,5 g/die <sup>107</sup>. Queste variazioni, apparentemente modeste, sono altamente significative e possono da sole determinare una riduzione dell'8-10% del rischio cardiovascolare in questa fascia d'età <sup>110</sup>. Nelle donne anziane e con maggiore esposizione al rischio (> 60 anni) la diminuzione era di circa 5 mmHg e 2 mmHg (PAS e PAD rispettivamente) <sup>107</sup>.

Questo risultato fa presupporre riduzioni del rischio cardiovascolare associate alle riduzioni pressorie nella popolazione che consumava alti quantitativi di soia. Se, infine, si considera che la soia esercita im-

portanti effetti favorevoli sugli altri fattori di rischio cardiovascolare, è ragionevole presumere che vi sia una consistente riduzione del rischio cardiovascolare globale in quei soggetti che consumano abitualmente questo prodotto nella loro dieta.

Ovviamente, questi dati sono di grande interesse e potrebbero generare specifici studi di intervento dietetico basato soprattutto sul ruolo della soia nell'ambito della dieta antipertensiva; interesse ancora maggiore se si considera che i dati sono riferiti alla popolazione generale presunta sana e non a campioni di ipertesi: ciò lascia ipotizzare un possibile ruolo della dieta e delle PS nella prevenzione “primaria” della stessa ipertensione arteriosa.

Il Panel, anche alla luce di altre proprietà della soia sul profilo metabolico, ritiene argomento di grande interesse per la comunità scientifica internazionale la valutazione degli effetti di diete integrate con specifici nutrienti o cibi (PS, acidi grassi omega-6 e omega-3) nella gestione del paziente iperteso e nella possibile riduzione dell'incidenza di nuovi casi di ipertensione nella popolazione generale. Si rimanda ai paragrafi precedenti e alle conclusioni per le considerazioni sul rischio cardiovascolare globale.

---

### **Raccomandazione 6:**

l'uso di 25 g/die di proteine della soia nel paziente iperteso può ridurre i valori di PA di 2-5 mmHg. Questo effetto, associato alla riduzione del colesterolo LDL, contribuisce ad una significativa riduzione del rischio cardiovascolare globale (anche pari all'8-10% in donne con età maggiore di 60 anni).

---

# 3

## Altre considerazioni sull'impiego di prodotti a base di soia: dalla prospettiva clinica a quella della sanità pubblica

Sulla soia, e in particolare sulle sue proteine, sono stati condotti numerosi studi, probabilmente più numerosi rispetto a molti cibi (o a specifici nutrienti) utilizzati dall'uomo. Le ricerche condotte negli ultimi 40 anni hanno consentito di aumentare fortemente le conoscenze in questo settore, anche se in alcune tipologie di pazienti non abbiamo ancora dati definitivi e/o sufficientemente approfonditi.

Alcune caratteristiche nutrizionali della soia, o meglio di specifici prodotti di soia a composizione controllata e controllabile, sono indubbiamente utili; tra queste la quantità e qualità delle protei-

ne vegetali<sup>o</sup>, la qualità dei grassi (soprattutto polinsaturi) ad essa associati, la ricchezza e varietà della composizione in vitamine, oligoelementi, fibre ed altro (Tab. II).

Ricerche mirate a singoli costituenti con caratteristiche farmacodinamiche proprie, come ad esempio i fitoestrogeni (presenti in dosi efficaci in pochi e specifici prodotti di soia o in preparati concentrati ad hoc) hanno portato a conclusioni in larga parte positive ma anche a risultati sperimentali dubbi o comunque non soddisfacenti. Per questa ragione il Panel non ha ritenuto utile enfatizzare il ruolo potenziale<sup>p 112</sup>, dei fitoestrogeni,

►► Alcune caratteristiche nutrizionali della soia, o meglio di specifici prodotti di soia a composizione controllata e controllabile, sono indubbiamente utili; tra queste la quantità e qualità delle proteine vegetali o, la qualità dei grassi (soprattutto polinsaturi) ad essa associati, la ricchezza e varietà della composizione in vitamine, oligoelementi, fibre ed altro ◀◀

<sup>o</sup> Proteine vegetali che consentono di fornire un apporto rilevante di aminoacidi essenziali e semi-essenziali a un costo contenuto.

<sup>p</sup> Citiamo i possibili effetti preventivi della soia rispetto a malattie oncologiche (a titolo d'esempio si veda la bibliografia citata), che non sono stati oggetto di revisione sia per la rilevanza dell'argomento, che merita una trattazione separata, sia per le maggiori difficoltà (metodologiche e cliniche) di eseguire, analizzare e trasferire alla clinica i dati, sia infine per l'esistenza di lavori contraddittori o di interpretazione dubbia che non riguardano la maggioranza dei prodotti di soia attualmente reperibili.

	Proteine g	Lipidi g	Carboidrati g	Fibra g	Kcal	Na mg	K mg	Fe mg	Ca mg	P mg
Ceci	21	6	47	14	316	6	881	6	142	415
Fagioli	24	2	51	18	303	4	1445	8	135	450
Fave	27	3	55	7	341	-	-	5	90	420
Lenticchie	23	1	51	14	291	8	980	8	57	378
Piselli	22	2	48	16	286	38	990	5	48	320
Soia	37	19	23	12	407	4	1740	7	257	591

**Tabella II.**

Composizione nutrizionale di 100 g di legumi secchi (da INRAN, 2000) <sup>111</sup>.

►► Prodotti ad alto tenore di proteine della soia, in particolare se arricchiti o naturalmente ricchi di elementi quali il calcio, le vitamine, alcuni grassi polinsaturi, fibre, ecc., e a bassa densità calorica, paiono di particolare utilità per favorire il raggiungimento dei goal nutrizionali prefissati dalle linee guida ◀◀

né prendere posizione su un argomento che dovrà essere sottoposto ad ulteriori verifiche sperimentali.

Nell’ottica della sanità pubblica, dell’educazione alla salute e alla corretta nutrizione, nonché degli interventi per migliorare lo stile di vita, prodotti ad alto tenore di PS, in particolare se arricchiti o naturalmente ricchi di elementi quali il calcio, le vitamine, alcuni grassi polinsaturi, fibre, ecc., e a bassa densità calorica, paiono di particolare utilità per favorire il raggiungimento dei goal nutrizionali prefissati dalle linee guida, usualmente concordi tra stati e società scientifiche e di cui citiamo due esempi <sup>113 114</sup>.

Quindi, oltre alla prospettiva clinica, ovvero relativa a specifiche indicazioni di dietoterapia di interesse medico, trattata al capitolo 3.2, è opportuno analizzare anche il corretto utilizzo di alimenti a composizione bromatologica bilanciata.

Da questo punto di vista cibi a base di soia, in particolare se ad alto tenore proteico, hanno grande interesse per la medicina preventiva e per la sanità

pubblica, sia in base a considerazioni relative alla facilità di uso, alla palatabilità, ai costi contenuti, alla conservabilità e alla costanza dei contenuti in singoli nutrienti, ma anche perché si prestano, meglio di altri prodotti alimentari, all’utilizzazione sia come cibo gustoso, sia come cibo rafforzato, sia come alternativa e/o integratore rispetto a regimi alimentari eventualmente sbilanciati.

L’uso “generico” di prodotti a base di soia, da inserire come integrazione o perfezionamento di raccomandazioni nutrizionali rispettose dei principi generali della nutrizione umana <sup>115</sup> e delle tradizioni e abitudini dei singoli cittadini, è quindi raccomandabile per i capitoli successivi 3.1 e 3.2.

### 3.1. Rischio cardiovascolare globale

Il concetto di rischio cardiovascolare globale (RCG) prevede di effettuare una valutazione, basata su fattori di rischio (FR) noti <sup>116</sup> (usualmente età, sesso, fumo di sigaretta, pressione arteriosa, colesterolo totale oppure LDL, colesterolo HDL,

diabete)<sup>9</sup>, della probabilità di evento cardio- o cerebro-vascolare in un periodo di tempo lungo (usualmente 10 anni), al fine di modificare il comportamento della persona, ridurre il livello dei FR e quindi ridurre il rischio globale di evento; l'azione preventiva educativa sul RCG è documentatamente efficace<sup>117</sup> se ben condotta. Si considera basso solo un rischio globale di evento nei 10 anni successivi inferiore al 5%.

Il beneficio prodotto dalla soia sul RCG può essere rapportato in modo premiente all'azione ipocolesterolemizzante, comunque utile anche su quella larga parte della popolazione (oltre il 60% in Italia) che presenta livelli di LDLc sopra a quelli ottimali. L'azione ipotensiva (cfr. capitolo 2.6) può determinare, da sola, un'ulteriore significativa riduzione del RCG. *Una stima prudentiale lascia calcolare una riduzione del RCG anche del 16% con una dieta adeguata, efficace e proseguita nel lungo tempo.*

Pertanto, sostituire con i prodotti della soia i cibi proteici ricchi in grassi saturi e colesterolo, può avere un'importante ricaduta favorevole sul rischio cardiovascolare<sup>118 119</sup>.

### **3.2. Popolazione generale con bassi livelli dei fattori di rischio e mantenimento della salute**

Nel recente molta attenzione è stata posta nel delineare strategie educative e di intervento volte a mantenere

un basso livello di rischio in chi lo ha tale, e/o nel prevenire, tanto nei paesi industrializzati quanto in quelli in via di sviluppo, l'aumento dei fattori di rischio, ad esempio dell'ipertensione arteriosa<sup>120</sup>. In particolare dovrebbero essere adottate cautele in quelle categorie di soggetti che, pur avendo un livello medio o basso di un FR, sono esposte a un suo peggioramento (ad esempio tutte le donne con la menopausa, a prescindere dal livello "contingente" dei fattori misurati; ad esempio tutti i soggetti con familiarità o predisposizione genetica a malattie; gli uomini e donne al di sopra dei 70 anni).

Un principio generale della dietologia è che qualsiasi nutriente venga somministrato avrà effetti maggiori o minori in relazione alla composizione generale della "restante" dieta. Ad esempio l'effetto della somministrazione di un olio ricco in mono-insaturi potrà essere fortemente influenzato dalla contemporanea assunzione di saturi, polinsaturi della serie omega-3 o omega-6. Inoltre l'effetto "complessivo" della dieta dipenderà dalle caratteristiche della popolazione e da eventuali stati patologici concomitanti.

In una ipotetica scala di nocività/beneficialità alcuni cibi potranno essere collocati comunque in un punto "assoluto" mentre altri dovranno essere valutati solo nel contesto generale della dieta. Ad esempio vi sono pareri scientifici concordi nel porre all'estremo negativo (di danno) i grassi idrogenati, cibi contenenti sostanze tossiche o cancerogene o metalli pesanti. Viceversa cibi raffinati ad

►► Una stima prudentiale lascia calcolare una riduzione del RCG anche del 16% con una dieta adeguata, efficace e proseguita nel lungo tempo ◀◀

<sup>9</sup> Ma anche familiarità per CHD precoce, trigliceridi, glicemia, presenza di sindrome metabolica.

►► I cibi a base di proteine della soia sono da collocare verso il massimo della beneficialità, sia per la popolazione generale che per soggetti affetti da specifiche patologie ◀◀

alto indice glicemico e alta densità calorica potranno essere sconsigliati nei soggetti diabetici, con sindrome metabolica o obesi, ma non necessariamente in un giovane magro e che pratica attività fisica intensa.

In questa ottica i cibi a base di PS sono da collocare verso il massimo della beneficialità, sia per la popolazione generale che per soggetti affetti da specifiche patologie. Analogamente la soia può essere di altrettanto vantaggioso impiego in età pediatrica, con formule per lattanti e, in età successiva, per un'alimentazione sana e corretta anche mirata alla prevenzione cardiovascolare.

La soia va inserita nel contesto di un regime alimentare complessivamente sano o come correttivo di un'alimentazione non equilibrata (ad esempio per il bilanciamento tra proteine animali e vegetali) promuovendo campagne di educazione nutrizionale presso i consumatori e gli utenti e dimostrandone gli effetti positivi, secondo l'idea della "gustosità efficace".

►► La soia va inserita nel contesto di un regime alimentare complessivamente sano o come correttivo di un'alimentazione non equilibrata ◀◀

ciare la dieta e di seguire le indicazioni generali delle linee guida nazionali e internazionali. Orientativamente, sia nel bambino che nell'adulto, è indicato un regime alimentare isocalorico (lievemente ipocalorico se vi è sovrappeso), con 50-55% delle calorie totali da carboidrati, 30% da lipidi, 15-20% da proteine totali (rapporto animali:vegetali 1:1).

---

Nei bambini, adolescenti e giovani adulti esposti a rischio ma non portatori di ipercolesterolemia o altre condizioni descritte nei paragrafi precedenti, i cibi a base di PS possono avere altri vantaggi. Infatti: a) possono essere resi gustosi e adattati ai desideri dei bambini (esempio gelati), b) hanno un apporto calorico basso e un indice glicemico quasi nullo, il che li rende potenzialmente utili nella prevenzione dell'obesità e della sindrome metabolica. La discussione sulla maggiore utilità di cibi di origine vegetale per prevenire l'obesità giovanile è ancora aperta <sup>121</sup> ma questa pare una delle vie maestre, oggi realmente percorribile per contrastare la pandemia di obesità giovanile da associare alla promozione dell'attività fisica e al suggerimento di consumare frutta e verdura fresche e altre analoghe indicazioni di carattere nutrizionale.

---

### **Raccomandazione 7:**

ai fini preventivi sono utili interventi nutrizionali di correzione dello stile di vita basati su cibi che consentano di bilan-

# 4

## Raccomandazioni finali sulla corretta nutrizione per la prevenzione cardiovascolare

È buona norma armonizzare e rendere coerenti le *indicazioni educazionali relative ad alimenti efficaci in prevenzione* con le linee guida internazionali ed i piani nazionali di prevenzione promossi dai Governi. Il regime alimentare deve essere sempre variato, rispettare i LARN e favorire la compliance considerando tradizioni

gastronomiche e preferenze individuali. Il Panel ha raggiunto conclusioni condivise in merito ad alcune indicazioni della soia sulla base della letteratura disponibile e di considerazioni relative alla praticabilità delle indicazioni nutrizionali. Infatti nella valutazione dei singoli nutrienti da suggerire nelle raccomandazioni generali alla

popolazione, il medico deve tenere conto di aspetti di carattere pratico relativi alla formulazione, gusto, conservabilità, assenza di componenti aggiuntive con azioni indesiderate e mantenimento nel tempo delle proprietà nutri-

	Ipercolesterolemia	Diabete/ Sindrome metabolica	Obesità	Iipertensione arteriosa
Bambini	+++	+	+	n. v.
Adolescenti	+++	+	+	n. v.
Adulti	+++	++	++	+
Donne in menopausa/ post-menopausa	+++	++	++	++
Anziani > 65	+++	+	++	++
Anziani > 80	+	+	+	n. v.
+++ : impiego fortemente raccomandato con robuste evidenze scientifiche; ++: impiego raccomandato con evidenze scientifiche; +: impiego suggerito sulla base di evidenze indirette; n. v.: dato non valutabile.				

**Tabella III.**

Uso razionale delle PS nella prevenzione cardiovascolare: tabella riassuntiva (per i dettagli si veda Tabella I e testo ai capitoli 2 e 3).

zionali. Le conclusioni finali, sintetizzate in Tabella III, sono riferibili solo a prodotti a base di soia e alle sue proteine con caratteristiche bromatologiche note. Per semplicità il numero di simboli riportato è riferito esclusivamente alla patologia dominante; nel caso di più patologie concomitanti o comorbidità, si rimanda alla letteratura e alla valutazione clinica individuale. I punti riassuntivi elencati di seguito tengono conto di tutti questi aspetti:

---

### **Raccomandazione 1:**

l'effetto ipocolesterolemizzante delle proteine della soia è tanto maggiore quanto più alti sono i livelli basali di LDLc. In soggetti di età adulta-anziana con ipercolesterolemia, il consumo di 20-25 g/die di proteine della soia permette di ottenere una riduzione media della colesterolemia LDL di 22 mg/dL (quindi circa del 10-15%) fino ad arrivare a 90 mg/dL con quantità superiori di proteine della soia (30-50 g/die).

---

### **Raccomandazione 2:**

l'uso di proteine della soia in età pediatrica è indicato in soggetti con ipercolesterolemia poligenica o familiare: in questi ultimi l'effetto ipocolesterolemizzante sinergica con l'eventuale impiego di statine.

---

### **Raccomandazione 3:**

nella donna in età peri- e post-menopausale con ipercolesterolemia, l'impiego di proteine della soia è giustificato ai fini della prevenzione delle malattie cardiovascolari. L'utilizzo di questi prodotti, eventualmente arricchiti con calcio, consente un'adeguata gestione della colesterolemia con influenze favorevoli sul bilancio calcio, quindi sulla struttura scheletrica.

---

### **Raccomandazione 4:**

l'uso di proteine della soia nel paziente diabetico o con sindrome metabolica concorre significativamente al controllo della colesterolemia LDL, contribuendo alla riduzione del rischio cardiovascolare. Vantaggi indiretti possono derivare anche dalla bassa densità energetica e dal basso indice glicemico di molti prodotti a base di soia.

---

### **Raccomandazione 5:**

l'uso di proteine della soia nel paziente obeso e in sovrappeso può favorire il senso di sazietà, fornisce un ridotto apporto calorico e presenta effetti vantaggiosi sul metabolismo glico-lipidico.

---

### **Raccomandazione 6:**

l'uso di 25 g/die di proteine della soia nel paziente iperteso può ridurre i valori di PA di 2-5 mmHg. Questo effetto, associato alla riduzione del colesterolo LDL, contribuisce ad una significativa riduzione del rischio cardiovascolare globale (anche pari all'8-10% in donne con età maggiore di 60 anni).

---

### **Raccomandazione 7:**

ai fini preventivi sono utili interventi nutrizionali di correzione dello stile di vita basati su cibi che consentano di bilanciare la dieta e di seguire le indicazioni generali delle linee guida nazionali e internazionali. Orientativamente, sia nel bambino che nell'adulto, è indicato un regime alimentare isocalorico (lievemente ipocalorico se vi è sovrappeso), con 50-55% delle calorie totali da carboidrati, 30% da lipidi, 15-20% da proteine totali (rapporto animali:vegetali 1:1).

---



# Bibliografia

- <sup>1</sup> Mente A, de Koning L, Shannon HS, et al. *A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease*. Arch Intern Med 2009;169:659-69.
- <sup>2</sup> www.efsa.europa.eu/it
- <sup>3</sup> Poli A, Marangoni F, Paoletti R, et al.; Nutrition Foundation of Italy. *Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18:S1-16.
- <sup>4</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Forming guideline recommendations. In: A guideline developers' handbook*. Edinburgh: SIGN 2008 (updated in Jan 2008). <http://www.sign.ac.uk/guidelines>.
- <sup>5</sup> Mikkelsen PB, Toubro S, Astrup A. *Effects of fat-reduced diets on 24-h energy expenditure: comparisons between animal protein, vegetable protein, and carbohydrate*. Am J Clin Nutr 2000;72:1135-41.
- <sup>6</sup> Nagasawa A, Fukui K, Funahashi T, et al. *Effects of soy protein diet on the expression of adipose genes and plasma adiponectin*. Horm Metab Res 2002;34:635-9.
- <sup>7</sup> Szkudelska K, Nogowski L, Szkudelski T. *Genistein affects lipogenesis and lipolysis in isolated rat adipocytes*. J Steroid Biochem Mol Biol 2000;75:265-71.
- <sup>8</sup> Mullen E, Brown RM, Osborne TF, et al. *Soy isoflavones affect sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) and SREBP-regulated genes in HepG2 cells*. J Nutr 2004;134:2942-7.
- <sup>9</sup> Xu SZ, Zhong W, Ghavideldarestani M, et al. *Multiple mechanisms of soy isoflavones against oxidative stress-induced endothelium injury*. Free Radic Biol Med 2009;47:167-75.
- <sup>10</sup> Lavigne C, Marette A, Jacques H. *Cod and soy proteins compared with casein improve glucose tolerance and insulin sensitivity in rats*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000;278:E491-500.
- <sup>11</sup> Mezei O, Li Y, Mullen E, et al. *Dietary isoflavone supplementation modulates lipid metabolism via PPARalpha-dependent and -independent mechanisms*. Physiol Genomics 2006;26:8-14.
- <sup>12</sup> Ye JM, Doyle PJ, Iglesias MA, et al. *Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha activation lowers muscle lipids and improves insulin sensitivity in high fat-fed rats: comparison with PPAR-gamma activation*. Diabetes 2001;50:411-7.
- <sup>13</sup> Damasceno NRT, Apolinario E, Dias Flauzino F, et al. *Soy isoflavones reduce electronegative low-density lipoprotein (LDL(-)) and anti-LDL(-) autoantibodies in experimental atherosclerosis*. J Nutr 2000;130:2641-7.
- <sup>14</sup> Adami S, Bertoldo F, Brandi ML, et al. *Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi*. Reumatismo 2009;61:1-25.
- <sup>15</sup> Sirtori CR, Zucchi-Dentone C, Sirtori M, et al. *Cholesterol-lowering and HDL-raising properties of lecithinated soy proteins in type II hyperlipidemic patients*. Ann Nutr Metab 1985;29:348-57.
- <sup>16</sup> Riaz MN. *Soybeans as functional foods*. Cereal Foods World 1999;44:88-92.
- <sup>17</sup> Lonnerdal B. *Soybean ferritin: implications for iron status of vegetarians*. Am J Clin Nutr 2009;89:1680S-5.
- <sup>18</sup> Gaddi A, Malvi C. *Cardiovascular disease prevention and markers of hyperlipoproteinemias*. Future Lipidology 2007;2:255-8.
- <sup>19</sup> Grundy SM. *Cholesterol and coronary heart disease. Future directions*. JAMA 1990;264:3053-9.
- <sup>20</sup> *Atlante Italiano delle malattie cardiovascolari*. It Heart J 2004;5(Suppl 3):1S-101S.
- <sup>21</sup> Carmena C, editor, et al. *On the behalf of the task force of the International Atherosclerosis Society - Pocket book on Atherosclerosis and Cardiovascular Diseases*. IAS 2009 (English ed.), 2010 (Italian ed.).

## Bibliografia

- 22 Lichtenstein AH. *Thematic review series: patient-oriented research. Dietary fat, carbohydrate, and protein: effects on plasma lipoprotein patterns.* J Lipid Res 2006;47:1661-7.
- 23 Robinson J, Smith B, Maheshwari N, et al. *Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis.* J Am Coll Cardiol 2005;46:1855-62.
- 24 Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. *Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids.* N Engl J Med 1995;333:276-82.
- 25 Sirtori CR, Eberini I, Arnoldi A. *Hypocholesterolaemic effects of soya proteins: results of recent studies are predictable from the Anderson meta-analysis data.* Br J Nutr 2007;97:816-22.
- 26 Erdman JW Jr. *AHA Science Advisory: soy protein and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the AHA.* Circulation 2000;102:2555-9.
- 27 van Ee JH. *Soy constituents: modes of action in low-density lipoprotein management.* Nutr Rev 2009;67:222-34.
- 28 Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, et al. *Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: Focus on dietary proteins.* Atherosclerosis 2009;203:8-17.
- 29 Harland JL, Haffner TA. *Systematic review, meta-analysis and regression of randomised controlled trials reporting an association between an intake of circa 25 g soya protein per day and blood cholesterol.* Atherosclerosis 2008;200:13-27.
- 30 Descovich GC, Ceredi C, Gaddi A, et al. *Multicentre study of soybean protein diet for outpatient hypercholesterolemic patients.* Lancet 1980;2:709-12.
- 31 Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. *Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids.* N Engl J Med 1995;333:276-82.
- 32 FDA. *Soy Protein and Coronary Heart Disease.* In Federal Register 1999;57700-33.
- 33 Jones TE, Stephenson KW, King JG, et al. *Sarcopenia—mechanisms and treatments.* J Geriatr Phys Ther 2009;32:39-45.
- 34 Hsieh HM, Wu WM, Hu ML. *Soy isoflavones attenuate oxidative stress and improve parameters related to aging and Alzheimer's disease in C57BL/6J mice treated with D-galactose.* Food Chem Toxicol 2009;47:625-32.
- 35 Hogervorst E, Sadjimim T, Yesufu A, et al. *High tofu intake is associated with worse memory in elderly Indonesian men and women.* Dement Geriatr Cogn Disord 2008;26:50-7.
- 36 Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, et al. *Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial.* JAMA 2004;292:65-74.
- 37 Rufer CE, Kulling SE. *Antioxidant activity of isoflavones and their major metabolites using different in vitro assays.* J Agric Food Chem 2006;54:2926-31.
- 38 Gaddi A, Descovich GC, Cordaro. CI, et al. *Dietary modification of serum free amino acids in hypercholesterolemic patients.* In: Descovich GC, Lenzi S, editors. *Soy protein in the prevention of atherosclerosis.* Boston: MTP-Press 1982, pp. 89-97.
- 39 Lovati MR, Manzoni C, Canavesi A, et al. *Soybean protein diet increases LDL receptor activity in mononuclear cells from hypercholesterolemic patients.* J Clinical Investig 1987;80:1498-502.
- 40 Weghuber D, Widahlm K. *Effect of 3-month treatment of children and adolescents with familial and polygenic hypercholesterolaemia with a soya-substituted diet.* Br J Nutr 2008;99:281-6.
- 41 Gaddi A, Descovich GC, Nosedà G, et al. *Hypercholesterolemia treated by soybean protein diet.* Arch Dis Child 1987;62:274-8.
- 42 Widhalm K, Brazada G. *Effect of soy protein diet versus standard low fat, low cholesterol diet on lipid and lipoprotein levels in children with familial or polygenic hypercholesterolaemia.* J Pediatr 1993;123:30-4.
- 43 Laurin D, Jacques H, Moorjani S, et al. *Effects of a soy-protein beverage on plasma lipoproteins in children with familial hypercholesterolemia.* Am J Clin Nutr 1991;54:98-103.
- 44 Newby PK. *Plant Foods and plant-based diets: protective against childhood obesity?* Am J Clin Nutr 2009;89:1572-8.

- 45 Collins P, Rosano G, Casey C, et al. *Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European Cardiologists and Gynecologists.* Eur Heart J 2007;28:2028-40.
- 46 Rees M, Stevenson J, on behalf of the British Menopause Society Council. *Primary prevention of coronary heart disease in women.* Menopause Int 2008;14:40-5.
- 47 Tankó L, Christiansen C, Cox D, et al. *Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women.* J Bone Miner Res 2005;20:1912-20.
- 48 Gaddi A, Cicero AF, Wani FO, et al. *The realization of a project aimed at reducing the plasmatic lipid level in a large Italian population improves the mean calcium daily intake: the Brisighella Study.* Eur J Clin Nutr 2001;55:97-106.
- 49 Maggi S, Noale M, Giannini S, et al.; ESOP Study Group. *Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESOP study.* Osteoporos Int 2006;17:237-44).
- 50 Bonjour JP, Guéguen L, Palacios C, et al. *Minerals and vitamins in bone health: the potential value of dietary enhancement.* Br J Nutr 2009;101:1581-96.
- 51 Lanham-New SA. *The balance of bone health: tipping the scales in favor of potassium-rich, bicarbonate-rich foods.* J Nutr 2008;138:1725-7.
- 52 Zhu K, Devine A, Prince RL. *The effects of high potassium consumption on bone mineral density in a prospective cohort study of elderly postmenopausal women.* Osteoporos Int 2009;20:335-40.
- 53 Volpe R, Sotis GL, Godi R. *Intervento nutrizionale integrato in una popolazione lavorativa. L'esperienza del Progetto "Promozione e tutela della salute" del CNR.* Clin Dietol 2001;29:11-8.
- 54 Zhou JR. *Soy and the prevention of lifestyle-related diseases.* Clin Exp Pharmacol Physiol 2004;31(Suppl 2):S14-9.
- 55 Campbell SC, Khalil DA, Payton ME, et al. *One-year soy protein supplementation does not improve lipid profile in postmenopausal women.* Menopause 2010;17:587-93.
- 56 Ferrari A. *Soy extract phytoestrogens with high dose of isoflavones for menopausal symptoms.* J Obstet Gynaecol Res 2009;35:1083-90.
- 57 Hooper L, Ryder JJ, Kurzer MS, et al. *Effects of soy protein and isoflavones on circulating hormone concentrations in pre- and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis.* Hum Reprod Update 2009;15:423-40.
- 58 Wong WW, Lewis RD, Steinberg FM, et al. *Soy isoflavone supplementation and bone mineral density in menopausal women: a 2-y multicenter clinical trial.* Am J Clin Nutr 2009;90:1433-9.
- 59 Brufani C, Ciampalini P, Grossi A, et al. *Glucose tolerance status in 510 children and adolescents attending an obesity clinic in Central Italy.* Pediatr Diabetes 2010;11:47-54.
- 60 Bulughapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, et al. *Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis.* Diabet Med 2009;26:142-8.
- 61 Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; AHA; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity.* Circulation 2009;120:1640-5.
- 62 Gaddi AV, Cicero AFG. *Le sindromi metaboliche.* Bologna: Esculapio Editore 2007, pp. 1-189.
- 63 Bokhari SA, Khan AA. *Growing burden of noncommunicable diseases: the contributory role of oral diseases, Eastern Mediterranean Region perspective.* East Mediter Health J 2009;15:1011-20.
- 64 Genuth S. *The UKPDS and its global impact.* Diabet Med 2008;25(Suppl 2):57-62.
- 65 Neovius M, Narbro K. *Costeffectiveness of pharmacological anti-obesity treatments: a systematic review.* Int J Obes (Lond) 2008;32:1752-63.

## Bibliografia

- <sup>66</sup> Merritt JC. *Metabolic syndrome: soybean foods and serum lipids*. J Natl Med Assoc 2004;96:1032-41.
- <sup>67</sup> Davidson M. *A review of the current status of the management of mixed dyslipidemia associated with diabetes mellitus and metabolic syndrome*. Am J Cardiol 2008;102:19L-27.
- <sup>68</sup> Llanea P, Gonzalez C, Fernandez-larrea J, et al. *Soy isoflavones, mediterranean diet, and physical exercise in postmenopausal women with insulin resistance menopause*. Menopause 2010;17:372-8.
- <sup>69</sup> Liu ZM, Chen YM, Ho SC, et al. *Effects of soy protein and isoflavones on glycemic control and insulin sensitivity: a 6-mo double-blind, randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal Chinese women with prediabetes or untreated early diabetes*. Am J Clin Nutr 2010;91:1394-401.
- <sup>70</sup> Anderson JW. *Beneficial effects of soy protein consumption for renal function*. Asia Pac J Clin Nutr 2008;17(Suppl 1):324-8.
- <sup>71</sup> WHO. *Joint WHO/FAO Expert Consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation*. Geneva: WHO 2003.
- <sup>72</sup> Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. *Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004*. JAMA 2007;295:1549-55.
- <sup>73</sup> Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. *Trends of overweight in children and adolescents in the United states, Brazil, China, and Russia*. Am J Clin Nutr 2002;75:971-7.
- <sup>74</sup> Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. *Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002*. JAMA 2004;291:2847-50.
- <sup>75</sup> Troiano RP, Frongillo EA Jr, Sobal J, et al. *The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies*. Int J Obes 1996;20:63-75.
- <sup>76</sup> Popkin BM. *The nutrition transition and its health implications in lower income countries*. Public Health Nutr 1988;1:5-21.
- <sup>77</sup> McCully KS. *The significance of wheat in the Dakota territory, human evolution, civilization, and degenerative diseases*. Persp Biol Med 2001;44:52-61.
- <sup>78</sup> Anderson GH, Moore SE. *Dietary proteins in the regulation of food intake and body weight in humans*. J Nutr 2004;134:974S-9.
- <sup>79</sup> Skov AR, Toubro S, Ronn B, et al. *Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity*. Int J Obes Relat Metab Disord 1999;23:528-36.
- <sup>80</sup> Baba NH, Sawaya S, Torbay N, et al. *High protein vs. high carbohydrate hypoenergetic diet for the treatment of obese hyperinsulinemic subjects*. Int J Obes Relat Metab Disord 1999;23:1202-6.
- <sup>81</sup> Weigle DS, Breen PA, Matthys CC, et al. *A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations*. Am J Clin Nutr 2005;82:41-8.
- <sup>82</sup> Batterham RL, Heffron H, Kapoor S, et al. *Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation*. Cell Metab 2006;4:223-33.
- <sup>83</sup> Lang V, Belisle F, Oppert JM, et al. *Satiating effect of proteins in healthy subjects: comparison of egg albumin, casein, gelatin, soy protein, pea protein, and wheat gluten*. Am J Clin Nutr 1998;67:1197-204.
- <sup>84</sup> Lavigne C, Marette A, Jacques H. *Cod and soy proteins compared with casein improve glucose tolerance and insulin sensitivity in rats*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000;278:E491-500.
- <sup>85</sup> Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy SE, et al. *Arterial compliance, blood pressure, plasma leptin, and plasma lipids in women are improved with weight reduction equally with a meat-based diet and a plant-based diet*. Metabolism 1998;47:1308-14.
- <sup>86</sup> Allison DB, Gadbury G, Schwartz LG, et al. *A novel soy-based meal replacement formula for weight loss among obese individuals: a randomized controlled clinical trial*. Eur J Clin Nutr 2003;57:514-22.
- <sup>87</sup> Pupovac J, Anderson GH. *Dietary peptides induce satiety via cholecystokinin-A and peripheral opioid receptors in rats*. J Nutr 2002;132:2775-80.

- 88 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. *Lancet* 2005;365:217-23.
- 89 Mendis S, Lindholm LH, Mancia G, et al. *World Health Organization (WHO) and International Society of Hypertension (ISH) risk prediction charts: assessment of cardiovascular risk for prevention and control of cardiovascular disease in low and middle-income countries*. *J Hypertens* 2007;25:1578-82.
- 90 Alderman MH, Ogihara T. *Global challenge for overcoming high blood pressure: Fukuoka Statement, 19 October 2006*. *J Hypertens* 2007;25:727.
- 91 Vanuzzo D, Pilotto L, Mirollo R, et al. *Cardiovascular risk and cardiometabolic risk: an epidemiological evaluation*. *G Ital Cardiol (Rome)* 2008;9(4 Suppl 1):6S-17.
- 92 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- 93 Ezzati M, Oza S, Danaei G, et al. *Trends and cardiovascular mortality effects of state-level blood pressure and uncontrolled hypertension in the United States*. *Circulation* 2008;117:905-14.
- 94 Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. *Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials*. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-9.
- 95 Turnbull F. *Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials*. *Lancet* 2003;362:1527-35.
- 96 Liu L, Zhang Y, Liu G, et al. *The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients*. *J Hypertens* 2005;23:2157-72.
- 97 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. *Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older*. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
- 98 Volpe M, Tocci G, Trimarco B, et al. *Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension*. *J Hypertens* 2007;25:1491-8.
- 99 Volpe M, Alderman MH, Furberg CD, et al. *Beyond hypertension toward guidelines for cardiovascular risk reduction*. *Am J Hypertens* 2004;17:1068-74.
- 100 Alderman MH, Furberg CD, Kostis JB, et al. *Hypertension guidelines: criteria that might make them more clinically useful*. *Am J Hypertens* 2002;15:917-23.
- 101 Elliott P. *Protein intake and blood pressure in cardiovascular disease*. *Proc Nutr Soc* 2003;62:495-504.
- 102 Ard JD, Coffman CJ, Lin PH, et al. *One-year follow-up study of blood pressure and dietary patterns in dietary approaches to stop hypertension (DASH)-sodium participants*. *Am J Hypertens* 2004;17:1156-62.
- 103 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. *2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension*. *J Hypertens* 2007;25:1751-62.
- 104 Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, et al. *Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails*. *Hypertension* 2003;41:1178-9.
- 105 Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, et al. *Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: a summary of a statement for professionals from the american heart association nutrition committee*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1689-92.
- 106 Food labeling: health claims; soy protein and coronary heart disease. Food and Drug Administration, HHS. Final rule. *Fed Regist* 1999;64:57700-33.
- 107 Yang G, Shu XO, Jin F, et al. *Longitudinal study of soy food intake and blood pressure among middle-aged and elderly Chinese women*. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1012-7.
- 108 Lo GS, Cole TG. *Soy cotyledon fiber products reduce plasma lipids*. *Atherosclerosis* 1990;82:59-67.
- 109 Prandin MG, Cicero AF, Dormi A, et al. *Prospective evaluation of the effect of statins on blood pressure control in hypertensive patients in clinical practice*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009 Aug 19 [Epub ahead of print].

## Bibliografia

- <sup>110</sup> Lewington S, Whitlock G, Clarke R, 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.
- <sup>111</sup> Carnovale E, Marletta L. *Tabella di composizione degli alimenti - Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione.* EDRA, Medical Publishing & New Media, 2000.
- <sup>112</sup> Nagata C. *Factors to consider in the association between soy isoflavone intake and breast cancer risk.* J Epidemiol 2010;20:83-9.
- <sup>113</sup> INRAN. *Linee guida per un sana alimentazione in Italia.* www.inran.it
- <sup>114</sup> Ferro Luzzi A, James WPT. *EURODIET - European Diet and Public Health: The Continuing Challenge. Working Party 1: Final Report 14 June 2000.* <http://eurodiet.med.uoc.gr/>
- <sup>115</sup> Shils ME, Olson JA, Shike M, et al., editors. *Modern nutrition in health and diseases.* 9<sup>th</sup> edn. Baltimore: Williams & Wilkin 1999.
- <sup>116</sup> Dahlöf B. *Cardiovascular disease risk factors: epidemiology and risk assessment.* Am J Cardiol 2010;105(Suppl 1):3A-9.
- <sup>117</sup> Sheridan SL, Viera AJ, Krantz MJ, et al.; Cardiovascular Health Intervention Research and Translation Network Work Group on Global Coronary Heart Disease Risk. *The effect of giving global coronary risk information to adults: a systematic review.* Arch Intern Med 2010;170:230-9.
- <sup>118</sup> Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al. *AHA Dietary Guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association.* Stroke 2000;31:2751-66.
- <sup>119</sup> Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al. *Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein.* J Am Med Assoc 2003;290:502-10.
- <sup>120</sup> Mittal BV, Singh AK. *Hypertension in the developing world: challenges and opportunities.* Am J Kidney Dis 2010;55:590-8.
- <sup>121</sup> Newby PK. *Plant foods and plant based diets: protective against childhood obesity?* Am J Clin Nutr 2009;9:1572-87.
- <sup>122</sup> Foltz M, Ansems P, Schwarz J, et al. *Protein hydrolysates induce CCK release from enteroendocrine cells and act as partial agonists of the CCK1 receptor.* J Agric Food Chem 2008;56:837-43.



Finito di stampare nel mese di Ottobre 2010  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300  
[www.pacinimedicina.it](http://www.pacinimedicina.it)











**VALSOIA**<sup>®</sup>

BONTA' e SALUTE