



XIV International Symposium on Atherosclerosis
Rome (Italy), June 18-22, 2006

Highlights

Fitosteroli, alimenti funzionali e prevenzione cardiovascolare

FONDAZIONE
GIOVANNI LORENZINI
MILAN, ITALY



GIOVANNI LORENZINI
MEDICAL FOUNDATION
HOUSTON, USA



Fondazione italiana per il cuore

pro-activ®

Fitosteroli, alimenti funzionali e prevenzione cardiovascolare

Simposio

.....

Questa pubblicazione è un'elaborazione delle relazioni presentate da esperti internazionali nel corso del Simposio "Phytosterol-Based Functional Foods: New Tools in Cardiovascular Prevention" che si è tenuto nell'ambito del "XIV International Symposium on Atherosclerosis" (Roma, 18-22 Giugno, 2006) al quale hanno partecipato:

Rodolfo Paoletti

Facoltà di Farmacia, Università degli Studi, Milano.

Introduzione

Peter J. Jones

Richardson Center for Functional Foods and Nutraceuticals, University of Manitoba, Winnipeg, Canada.

I fitosteroli: fisiologia e meccanismi d'azione

Elke A. Trautwein

Unilever Food and Health Research Institute, Vlaardingen, Olanda.

L'efficacia ipocolesterolemizzante dei fitosteroli in differenti matrici alimentari

Leiv Ose

Lipid Clinic, Medical Department, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, Oslo, Norvegia.

Apporto alimentare di fitosteroli e raccomandazioni internazionali di impiego

Eberhard Windler

University Hospital, Amburgo, Germania.

Fitosteroli e riduzione del rischio cardiovascolare

Eric Bruckert

Prevention of Cardiovascular Disease Center, Endocrinology and Metabolism Department, University Hospital "Pitié-Salpêtrière", Parigi, Francia.

Conclusioni

Coordinatori della pubblicazione:

Andrea Poli

Direttore Scientifico, Fondazione Italiana per il Cuore, Milano.

Andrea P. Peracino

Vice Presidente, Fondazione Italiana per il Cuore, Milano.

Prefazione

Il tema dei fitosteroli e del loro impiego nel controllo della colesterolemia, e quindi in prevenzione cardiovascolare, è stato affrontato dalla Comunità Scientifica fin dalla metà del secolo scorso: già nel 1961 un Convegno internazionale aveva sottolineato le importanti valenze salutistiche che possono derivare da un loro corretto impiego.

Successivamente, dopo una fase piuttosto prolungata di scarsa attenzione, che ha coinciso con la scoperta di farmaci molto attivi nel controllare la colesterolemia, l'argomento è tornato alla ribalta con il lancio dei numerosi alimenti arricchiti in fitosteroli sviluppati ed immessi sul mercato in questi ultimi anni, che hanno permesso di affrontare con strumenti più efficaci della semplice correzione dietetica l'approccio "di popolazione" alla prevenzione delle malattie cardiovascolari.

L'evoluzione normativa che ha accompagnato lo sviluppo degli alimenti arricchiti in fitosteroli ha portato allo sviluppo del concetto, innovativo nella Comunità Europea, di "Novel Food", che imprimerà probabilmente nuova energia, nei prossimi anni, alla ricerca nell'ambito della relazione ingredienti-alimenti-salute.

La gamma di alimenti supplementati con fitosteroli oggi disponibile nei Paesi europei è molto vasta, ed il loro successo commerciale documenta in maniera evidente il livello di interesse del pubblico sul tema del controllo nutrizionale della colesterolemia e, più in generale, sulle strategie di natura non farmacologica di controllo del rischio cardiovascolare.

E' presumibile che nei prossimi anni si assisterà ad un ulteriore sviluppo delle conoscenze relative a questi alimenti funzionali. Una migliore comprensione dei loro effetti biochimici, e delle loro possibili sinergie con altri interventi dietetici, di stile di vita e di natura farmacologica, potrà rendere ancora più razionale il loro impiego nella prevenzione cardiovascolare.

*I fitosteroli sono
molecole di origine
vegetale
strutturalmente molto
simili al colesterolo.*

*I fitosteroli assorbiti
sono immediatamente
riestrusi nel lume
intestinale, per l'azione
di trasportatori proteici
specifici.*

I fitosteroli: fisiologia e meccanismi d'azione

Peter J. Jones, *Richardson Center for Functional Foods and Nutraceuticals, University of Manitoba, Winnipeg, Canada.*

I fitosteroli sono molecole di origine vegetale strutturalmente molto simili al colesterolo, da cui differiscono per la presenza di gruppi metilici o etilici agganciati alla catena laterale della molecola (Figura 1). Essi svolgono, nella cellula vegetale, il ruolo che il colesterolo svolge nella cellula animale: garantendo stabilità alle membrane cellulari e ad alcune strutture intracellulari.

Le principali fonti dietetiche dei fitosteroli sono rappresentate dai vegetali, ed in particolare dagli oli vegetali e dalla frutta in guscio come le noci: complessivamente, la dieta ne apporta, in media, da 160 a 400 mg al giorno.

Le conoscenze sull'assorbimento del colesterolo e dei fitosteroli sono molto aumentate negli ultimi anni: ora sappiamo che questi composti vengono incorporati nelle cosiddette micelle miste ("mixed micellae"), che superano la membrana delle cellule dell'orletto a spazzola e vengono quindi internalizzate nella cellula intestinale; la proteina denominata Niemann-Pick C1 Like1 (NPC1L1) è critica in questo processo: animali privi di questa proteina non sono infatti in grado di assorbire adeguatamente il colesterolo o i fitosteroli dagli alimenti. I fitosteroli assorbiti, tuttavia, sono immediatamente riestrusi nel lume intestinale, per l'azione di trasportatori proteici specifici della famiglia degli ABC (ATP Binding Cassette), e specificamente di ABCG5 ed ABCG8. Il risultato di questo meccanismo di riestruazione è che meno del 5% dei fitosteroli assunti con la dieta, in media, è assorbito: una percentuale molto più bassa rispetto a quella del colesterolo (assorbito mediamente per il 50% circa) (Figura 2). Solo piccolissime quantità di queste molecole, infatti, vengono incorporate nei chilomicroni e per questa via raggiungono il fegato.

Dal fegato, le minime quantità di fitosteroli assorbite sono poi immesse in circolo attraverso le Very Low Density Lipoproteins (VLDL); tracce di queste molecole si trovano poi in tutte le classi lipoproteiche e nelle cellule periferiche, sia a livello della membrana sia a livello degli organuli interni.

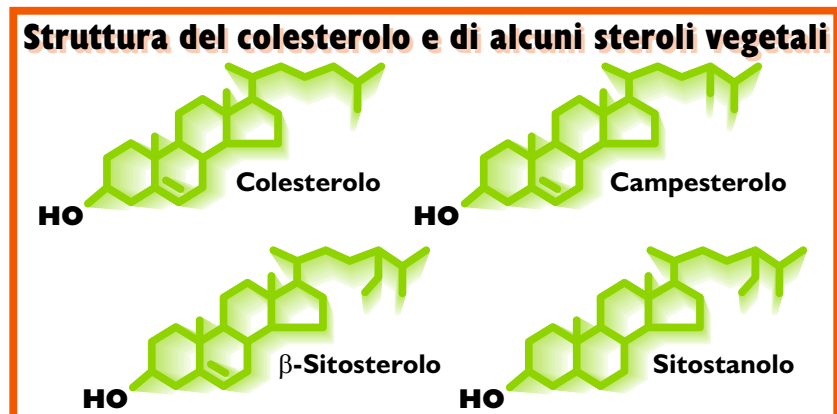


Figura 1

*Fitosteroli,
alimenti funzionali
e prevenzione
cardiovascolare*

*Quantità di fitosteroli
da 5 a 10 volte più
elevate di quelle che
vengono ingerite con la
dieta sono in grado, se
assunte con regolarità,
di ridurre la
colesterolemia totale
ed LDL.*

*Il consumo di fitosteroli
si associa nell'uomo ad
una costante e
riproducibile riduzione
della colesterolemia
LDL, del 15% circa
per consumi dell'ordine
di 2 grammi al giorno.*

I fitosteroli: fisiologia e meccanismi d'azione

Da molti anni è noto che quantità di fitosteroli da 5 a 10 volte più elevate di quelle che vengono ingerite con la dieta sono in grado, se assunte con regolarità, di ridurre la colesterolemia totale ed LDL. I meccanismi attraverso i quali i fitosteroli possono ridurre l'assorbimento del colesterolo, e quindi la colesterolemia, sono numerosi: certamente essi competono con il colesterolo (sia di origine alimentare sia di origine biliare) per la solubilizzazione e quindi l'incorporazione nelle micelle miste (prerequisito per l'assorbimento del colesterolo stesso); sempre nel lume intestinale essi formano, con il colesterolo, complessi insolubili, che precipitano nel lume intestinale e vengono poi eliminati con le feci. Anche i meccanismi più specifici del trasporto transmembrana sono influenzati: i fitosteroli competono con il colesterolo per l'attività di trasporto della ricordata proteina NPC1L1; inoltre essi facilitano anche la riescrezione del colesterolo stesso attraverso i trasportatori ABCG5 ed ABCG8 prima ricordati (Figura 3).

Sul piano funzionale, il consumo di fitosteroli (o della loro versione molecolare ridotta, gli stanoli) si associa nell'uomo ad una costante e riproducibile riduzione della colesterolemia LDL, del 15% circa per i fitosteroli e del 10% circa per gli stanoli per consumi dell'ordine di 2 grammi al giorno. Questo calo è mediato da una riduzione, compresa tra il 25 e 35%, della quota di assorbimento del colesterolo intestinale.

È interessante osservare che il consumo di dosi ipocolesterolemizzanti di fitosteroli induce un'aumento compensatorio della sintesi del colesterolo a livello epatico, "speculare" alla riduzione dell'assorbimento del colesterolo stesso: un meccanismo compensatorio con cui l'epatocita cerca di mantenere invariata la propria disponibilità di questa molecola e che, sul piano terapeutico, apre la possibilità di sfruttare le sinergie di azione dei fitosteroli stessi con gli inibitori della sintesi del colesterolo (le statine).

L'effetto dei fitosteroli sulla colesterolemia, se l'apporto è regolare, è costante nel tempo: in un recente studio, durato 12 mesi, il

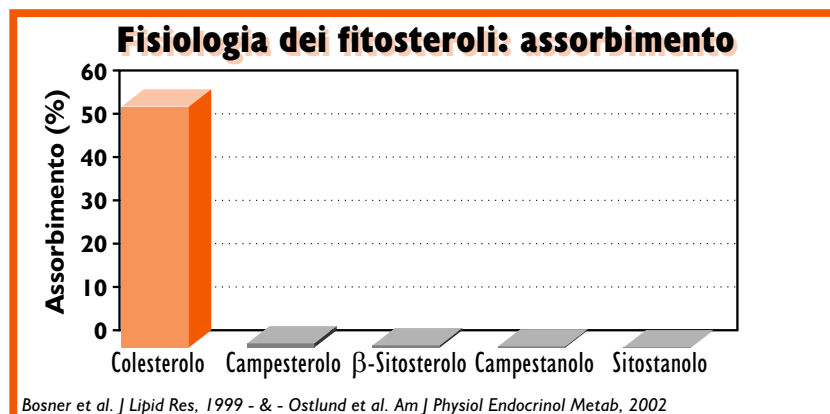


Figura 2

L'azione ipocolesterolemizzante dei fitosteroli è ormai documentata da più di 70 lavori clinici controllati, e da due metanalisi, in soggetti con varie caratteristiche e patologie.

Attualmente la ricerca è focalizzata sulle possibilità di combinare i fitosteroli con altre sostanze (o stili di vita) che ne amplifichino o ne completino l'azione ipolipemizzante.

I fitosteroli: fisiologia e meccanismi d'azione

calo della colesterolemia LDL, dell'ordine del 12% circa, si mantiene infatti inalterato per tutto il periodo sperimentale. Alla sospensione dell'assunzione, ovviamente, la colesterolemia torna invece ai valori di partenza.

L'azione ipocolesterolemizzante dei fitosteroli è ormai documentata da più di 70 lavori clinici controllati, e da due metanalisi, la prima delle quali è stata elaborata nell'ambito dei lavori di un Convegno sull'argomento organizzato a Stresa, nel 2001, dalla Nutrition Foundation of Italy. La metanalisi mostra come esista una sorta di dose-dipendenza nell'azione ipocolesterolemizzante dei fitosteroli, e come in media un consumo di 2 grammi/die di questi composti induca un calo della colesterolemia LDL compreso tra l'8 e il 12% circa. La metanalisi conferma anche che gli steroli e gli stanoli sono sostanzialmente equiefficaci sulla colesterolemia, e che l'uso degli steroli in forma libera oppure esterificata (una volta che si sia tenuto conto del peso molecolare dell'acido grasso legato) è sostanzialmente equivalente.

Gli studi hanno confermato l'efficacia ipocolesterolemizzante dei fitosteroli in soggetti con varie caratteristiche e patologie: successivamente, questi composti sono stati incorporati in differenti matrici alimentari (dalle margarine, al latte, agli yogurt ed ai loro derivati) per sfruttarne l'azione sul profilo lipidico. In molti Paesi la legislazione consente di proporre "claims" specifici a proposito dell'efficacia di questi composti, che permettono al consumatore di apprezzarne appieno le interessanti possibilità preventive.

Attualmente la ricerca è focalizzata sulle possibilità di combinare i fitosteroli con altre sostanze (o stili di vita) che ne amplifichino o ne completino l'azione ipolipemizzante.

Una di queste possibilità è rappresentata dai cosiddetti trigliceridi a media catena ("Medium Chain Triglycerides", o MCT). Questi composti sono ossidati preferenzialmente dall'organismo rispetto ai trigliceridi a più lunga catena, e sono quindi una fonte interessante di energia; recentemente, nei nostri laboratori, abbia-

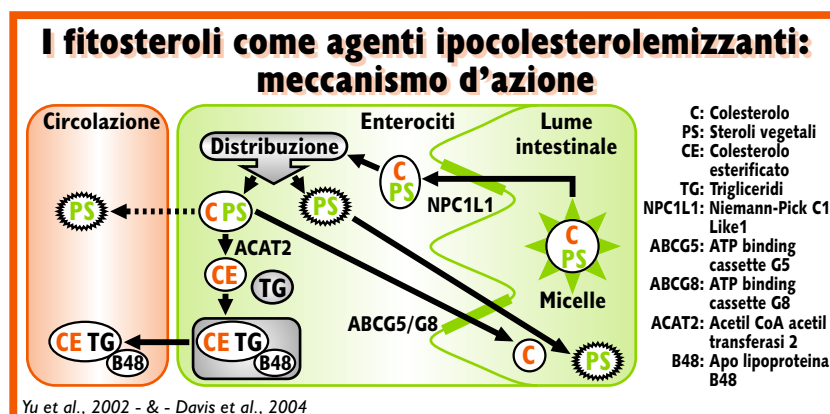


Figura 3

I fitosteroli: fisiologia e meccanismi d'azione

Un'ulteriore possibilità di potenziamento dell'effetto dei fitosteroli è la loro combinazione con gli inibitori della sintesi del colesterolo, o statine.

La sicurezza d'impiego dei fitosteroli, sulla base delle evidenze disponibili, sembra ottima.

mo osservato come la loro combinazione con i fitosteroli ne potenzi in maniera significativa l'azione ipolipemizzante.

Una seconda opportunità interessante è la combinazione dei fitosteroli con vari tipi di fibra alimentare. In uno studio recentemente pubblicato abbiamo combinato il glucomannano, una fibra semi-digeribile, con i fitosteroli, valutando l'effetto dei due prodotti, da soli o in combinazione, sul profilo lipidico. Ciascuna delle due molecole, da sola, ha migliorato il profilo lipidico, ma la loro combinazione ha amplificato quest'effetto fino a ridurre del 20% circa la colesterolemia LDL: il 17% in più di quanto osservato nel gruppo di controllo non sottoposto ad alcuna integrazione.

I fitosteroli possono essere assunti anche in combinazione con un programma di aumento dell'attività fisica. In uno studio recentemente condotto dal nostro gruppo di ricerca abbiamo osservato come la combinazione dei fitosteroli e dell'attività fisica migliori il rapporto tra il Colesterolo HDL ed LDL, che è notoriamente un determinante importante del rischio vascolare.

Un'ulteriore possibilità di potenziamento dell'effetto dei fitosteroli è la loro combinazione con gli inibitori della sintesi del colesterolo, o statine; parecchi studi dimostrano, infatti, come l'effetto ipocolesterolemizzante aggiuntivo che i fitosteroli possono indurre in un paziente già trattato con una statina sia analogo all'efficacia di questi prodotti in monoterapia (10% circa); la combinazione statine-fitosteroli, quindi, permette di potenziare l'azione ipocolesterolemizzante delle statine stesse, oppure di raggiungere lo stesso obiettivo terapeutico, in termini di riduzione della colesterolemia LDL, impiegando dosaggi più bassi della statina stessa, con evidenti vantaggi in termini di sicurezza per il paziente. La sicurezza d'impiego dei fitosteroli, sulla base delle evidenze disponibili, sembra infatti ottima. Negli Stati Uniti essi sono classificati "GRAS" (Generally Regarded As Safe). Studi durante i quali i fitosteroli sono stati somministrati per periodi fino a 12 mesi consecutivi non hanno evidenziato alcuna modificazione

*Fitosteroli,
alimenti funzionali
e prevenzione
cardiovascolare*

*Un aspetto che ha
attratto molto interesse
è l'azione dei fitosteroli
sull'assorbimento dei
carotenoidi e delle
vitamine liposolubili.*

*Probabilmente questo
effetto può essere
neutralizzato
assumendo quantità
maggiori di verdura e
frutta colorata.*

I fitosteroli: fisiologia e meccanismi d'azione

biochimica, della deformabilità eritrocitaria o delle sintesi ormonali tra i soggetti trattati, sia di sesso maschile che femminile.

Un aspetto che ha attirato molto interesse a questo proposito è l'azione dei fitosteroli sull'assorbimento dei carotenoidi e delle vitamine liposolubili. La stessa metanalisi prima ricordata mostra come, ai dosaggi impiegati, si osservi una riduzione di parecchi punti percentuali delle concentrazioni plasmatiche di licopene, dei carotenoidi e dell'alfa-tocoferolo; poiché, tuttavia, tutte queste molecole, essendo lipofile, sono trasportate dalle LDL, quando si tenga conto della riduzione delle LDL stesse associata al trattamento, la riduzione dei livelli plasmatici rimane significativa per il solo beta-carotene (Figura 4). Probabilmente questo effetto può essere neutralizzato assumendo quantità maggiori di verdura e frutta colorata (gialla, arancione o rossa).

In sintesi, le evidenze ad oggi disponibili permettono di concludere che:

- i fitosteroli competono con l'assorbimento del colesterolo intestinale (sia di origine alimentare che di origine biliare) riducendolo del 25-35% circa.
- la riduzione dell'assorbimento del colesterolo così indotta si traduce in una riduzione della colesterolemia LDL che, mediamente, è dell'ordine del 10-12%, e che può raggiungere il 15%.
- la combinazione dei fitosteroli con altri approcci, nutrizionali e di stili di vita, può amplificarne o completarne l'efficacia sul profilo lipidico.
- complessivamente, al di là di una modesta riduzione dell'assorbimento e quindi dei livelli plasmatici dei carotenoidi, che può essere corretta da un consumo adeguato di vegetali di colore giallo o rosso, i fitosteroli sembrano dotati di un eccellente profilo di sicurezza.

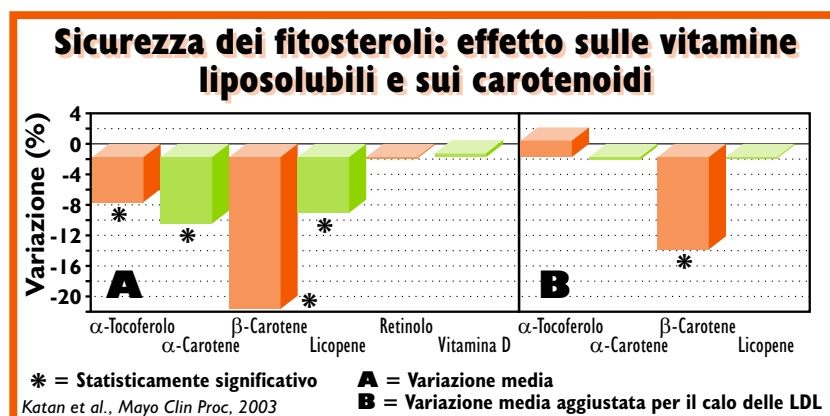


Figura 4

Oggi sappiamo che un consumo di fitosteroli pari a circa 2-2,5 grammi al giorno riduce la colesterolemia LDL, in media, del 10% circa.

Recentemente, vari studi hanno dimostrato che, anche inglobati in matrici non lipidiche, questi composti mantengono una significativa efficacia sulla colesterolemia.

L'efficacia ipocolesterolemizzante dei fitosteroli in differenti matrici alimentari

Elke A. Trautwein, *Unilever Food and Health Research Institute, Vlaardingen, Olanda.*

Nonostante i primi dati sull'efficacia ipocolesterolemizzante sui fitosteroli siano stati ottenuti già nel 1950, è solo a partire dalla metà degli anni '90, quando sono stati presentati sul mercato i primi alimenti supplementati con questi composti, che le informazioni sui loro effetti hanno cominciato ad accumularsi in maniera significativa.

Oggi sappiamo che un consumo di fitosteroli pari a circa 2-2,5 grammi al giorno riduce la colesterolemia LDL, in media, del 10% circa; i dati disponibili suggeriscono che ulteriori aumenti della quantità di fitosteroli modifichino in maniera solo molto esigua l'effetto ipocolesterolemizzante.

I primi studi su alimenti arricchiti in fitosteroli sono stati condotti incorporando queste molecole in matrici lipidiche (soprattutto margarine spalmabili, o spread, ma anche condimenti per insalata); tuttavia, recentemente, vari studi hanno dimostrato che, anche inglobati in matrici non lipidiche (come i succhi di frutta), questi composti mantengono una significativa efficacia sulla colesterolemia.

La correlazione tra la dose di impiego di questi composti e la loro azione ipocolesterolemizzante è esemplificata dai risultati della metanalisi, già presentata dal relatore precedente, pubblicata da Katan et al. (Figura 1). La metanalisi, che incorpora i risultati di 41 studi nei quali sono stati impiegati dosaggi giornalieri di fitosteroli molto differenti (compresi tra 0,5 e 3,5 grammi al giorno), mostra come la relazione dose-risposta tra fitosteroli e riduzione della colesterolemia non sia lineare; in particolare, si osserva come un calo del 10% della colesterolemia LDL si ottenga per consumi compresi tra i 2 e 2,5 grammi al giorno, mentre ulteriori aumenti nel dosaggio aggiungono relativamente poco agli effetti ipolipidemizzanti di questi composti.

Molti studi hanno dimostrato, come si ricordava, l'efficacia dei fitosteroli incorporati nell'ambito di matrici alimentari lipidiche; in uno studio di Cleghorn, per esempio, si osserva come passando

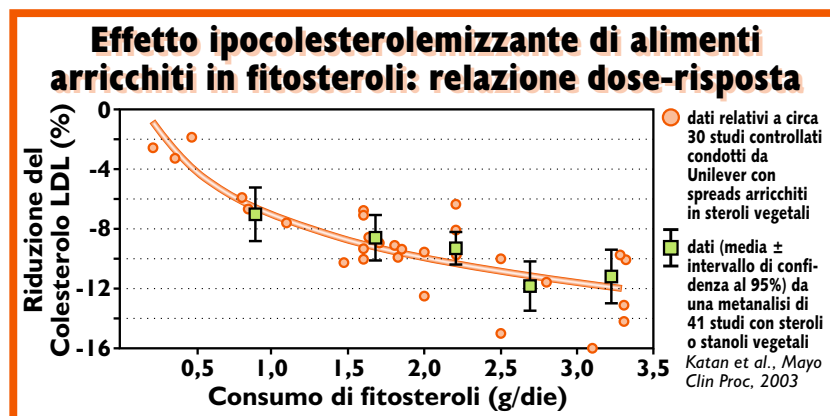


Figura 1

*Molti elementi sono
rilevanti per definire
gli aspetti quantitativi
dell'azione
ipocolesterolemizzante
dei fitosteroli, tra cui
la composizione
dell'alimento in cui sono
disciolti, la frequenza
di somministrazione e
la relazione temporale
con il pasto.*

L'efficacia ipocolesterolemizzante dei fitosteroli in differenti matrici alimentari

da un consumo di 20 g/die di grassi saturi (sotto forma di burro) al consumo di una margarina ricca in polinsaturi, la colesterolemia totale ed LDL si riduca del 5% circa; quando la stessa margarina viene supplementata con 2 grammi di fitosteroli, tuttavia, il calo delle LDL raggiunge il 12%.

L'effetto dei fitosteroli è mantenuto nel tempo: in uno studio di Hendriks pubblicato nel 2003, che ha impiegato una dose di 1,6 grammi al giorno di fitosteroli, si osservano per tutti i 12 mesi di durata dello studio differenze significative tra la colesterolemia dei soggetti trattati e quella del gruppo di controllo (Figura 2).

Molti elementi sono rilevanti per definire in maniera più accurata gli aspetti quantitativi dell'azione ipocolesterolemizzante dei fitosteroli, tra cui la composizione dell'alimento in cui i fitosteroli stessi sono disciolti (e specificamente la quota lipidica dell'alimento, così come il fatto che l'alimento stesso sia liquido o solido), la frequenza di somministrazione (in dose singola piuttosto che in dose refratte) e la relazione temporale con il pasto: in altre parole, la maggiore o minore vicinanza del consumo dell'alimento arricchito in fitosteroli ai pasti o al pasto principale.

Uno specifico studio di confronto, condotto impiegando una margarina o il latte, ha esaminato la questione dell'impiego di matrici alimentari solide o liquide per somministrare i fitosteroli, e delle eventuali differenze nell'effetto ipocolesterolemizzante di queste due formulazioni. I risultati dello studio dimostrano chiaramente come la capacità dei due prodotti di ridurre la colesterolemia sia comparabile: i fitosteroli disciolti nella margarina sembrano più efficaci, ma la differenza non è statisticamente significativa.

Esiste un'ampia serie di studi condotti dissolvendo i fitosteroli nel latte, consumato in quantità comprese tra i 250 e 500 ml, in un'unica o in molteplici dosi di consumo; l'insieme dei risultati di questi studi mostra che il calo della colesterolemia LDL che si osserva è compreso tra il 7 e il 15% circa, con una notevole variabilità tra studio e studio ma con un effetto costantemente significativo.

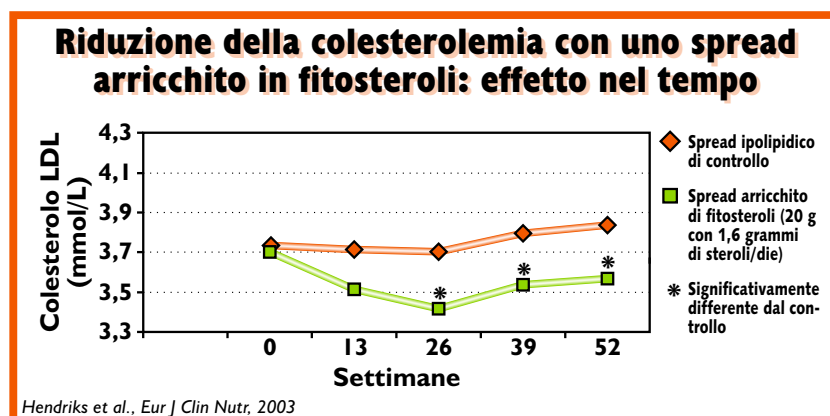


Figura 2

*Fitosteroli,
alimenti funzionali
e prevenzione
cardiovascolare*

*I numerosi studi
pubblicati hanno
documentato un calo
della colesterolemia
LDL compreso tra il 5
e il 13% per il gruppo
trattato con lo yogurt
arricchito in fitosteroli
rispetto al gruppo di
controllo.*

*Nel complesso
gli studi disponibili
suggeriscono che la
matrice alimentare
impiegata per veicolare
i fitosteroli sia meno
importante di quanto
non si ritenesse
inizialmente.*

L'efficacia ipocolesterolemizzante dei fitosteroli in differenti matrici alimentari

Risultati simili sono stati ottenuti utilizzando lo yogurt come matrice alimentare base: i numerosi studi pubblicati hanno impiegato dosaggi lievemente differenti, ma hanno costantemente documentato un calo della colesterolemia LDL, compreso tra il 5 e il 13%, per il gruppo trattato con lo yogurt arricchito in fitosteroli rispetto al gruppo di controllo. Anche l'utilizzo di matrici a base di cereali induce un risultato comparabile: studi pubblicati hanno veicolato i fitosteroli in fette di pane, pasta, "tortilla chips", ed in tutti i casi la riduzione della colesterolemia LDL è risultata significativa.

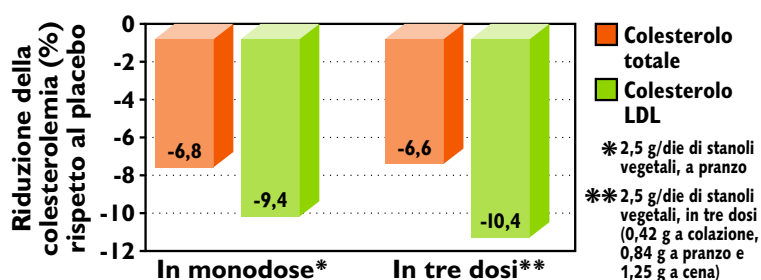
Anche l'impiego di matrici liquide completamente prive di lipidi, come i succhi di frutta ed il succo d'arancia o di limone in particolare, è stato esaminato in uno studio ad hoc: ed il risultato, in termini di riduzione della colesterolemia LDL, è risultato analogo (-14% circa) a quelli ottenuti impiegando matrici alimentari con misurabile tenore lipidico.

Nel complesso, quindi, questi studi suggeriscono che la matrice alimentare impiegata per veicolare i fitosteroli sia meno importante di quanto non si ritenesse inizialmente: la supplementazione con fitosteroli sembra quindi efficace qualunque sia la matrice impiegata, almeno nell'ambito dell'ampia serie di alimenti studiati finora (grassi da condimento o da spalmare, prodotti lattiero caseari come latte e yogurt, cereali e derivati, bevande, carni e derivati).

Un altro aspetto di notevole importanza pratica è se l'utilizzo degli alimenti arricchiti in fitosteroli in una singola dose di consumo giornaliera, o invece ripartiti in più dosi di consumo assunti nel corso della giornata, influenzi la loro azione sulla colesterolemia.

Uno studio specifico, pubblicato da Plat et al., ha confrontato il consumo di 2,5 grammi di fitosteroli in monodose giornaliera o ripartiti invece tra la colazione (0,42 grammi), il pranzo (0,84 grammi) e la cena (1,25 grammi) (Figura 3). Non si è osservata alcuna differenza significativa nell'effetto ipocolesterolemizzante che è

Il consumo di fitosteroli in 1 o 3 dosi giornaliere ha effetti simili sulla colesterolemia totale ed LDL



Plat et al., Eur J Clin Nutr, 2000

Figura 3

*Fitosteroli,
alimenti funzionali
e prevenzione
cardiovascolare*

*Non si è osservata
alcuna differenza
significativa nell'effetto
ipocolesterolemizzante
durante il consumo
in monodose o in dosi
refratte.*

*Il calo delle LDL
è decisamente e
significativamente
più marcato quando i
fitosteroli sono assunti
con il pasto principale
piuttosto che al mattino
a digiuno.*

L'efficacia ipocolesterolemizzante dei fitosteroli in differenti matrici alimentari

stato dell'ordine del 10% per la colesterolemia LDL, durante ambedue le fasi sperimentali (consumo in monodose o in dosi refratte). Analogamente, in uno studio condotto negli Stati Uniti, la supplementazione con 2,7 grammi di fitosteroli di un hamburger somministrato in monodose giornaliera ha indotto un simile calo della colesterolemia LDL. Del tutto analoghi i risultati ottenuti con lo yogurt, a dosi comprese tra i 65 ed i 150 grammi, sempre consumato in monodose giornaliera.

Un terzo aspetto di evidente rilievo pratico è se il consumo di questi alimenti arricchiti debba aver luogo in prossimità dei pasti o se possa invece essere effettuato in qualunque momento della giornata.

Uno studio molto recente di Doornbos ha esaminato, a questo proposito, l'effetto del consumo di 2,8 grammi di fitosteroli a stomaco vuoto, mezz'ora prima della colazione del mattino, oppure durante o al termine del pasto principale. In ambedue queste condizioni sperimentali il consumo di fitosteroli ha ridotto la colesterolemia, ma il calo delle LDL è stato decisamente e significativamente più marcato quando i fitosteroli sono stati assunti con il pasto principale piuttosto che al mattino a digiuno (-9,4% vs -6,8%, rispettivamente, $p < 0,05$) (Figura 4).

Il consumo dei fitosteroli con il pasto principale sviluppa quindi un effetto ipocolesterolemizzante più marcato di quanto non si osservi con il consumo a digiuno. Si tratta di un aspetto funzionale che probabilmente è particolarmente importante quando i fitosteroli sono disciolti in matrici liquide, caratterizzate da tempi di permanenza e di transito gastrico ed intestinale del tutto diversi (in genere molto più brevi) da quelli delle matrici solide.

Si può immaginare che la stimolazione del flusso biliare, associato alla presenza di cibo nel tratto iniziale dell'intestino, influenzi in maniera significativa l'azione ipolipidemizzante degli alimenti arricchiti in fitosteroli. La presenza di bile, in effetti, è importante sia perché contribuisce alla formazione delle micelle miste, che

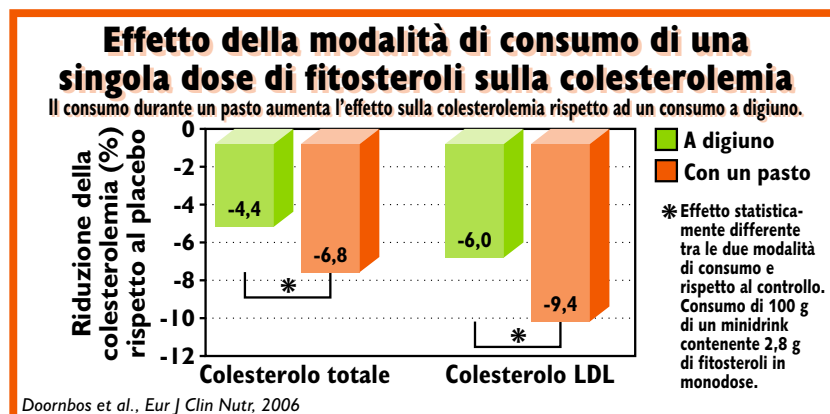


Figura 4

*Fitosteroli,
alimenti funzionali
e prevenzione
cardiovascolare*

*In conclusione,
le evidenze sperimentali
attualmente disponibili
dimostrano che gli
alimenti arricchiti in
fitosteroli sono in grado
di sviluppare una
significativa azione
ipocolesterolemizzante.*

L'efficacia ipocolesterolemizzante dei fitosteroli in differenti matrici alimentari

come abbiamo visto sono cruciali nel processo di assorbimento del colesterolo, sia perché la bile contiene quantità significative di colesterolo, che vengono riassorbite meno efficacemente, e quindi eliminate con le feci, in presenza di fitosteroli.

In conclusione, le evidenze sperimentali attualmente disponibili dimostrano che gli alimenti arricchiti in fitosteroli sono in grado di sviluppare una significativa azione ipocolesterolemizzante: ormai oltre 40 studi, condotti su più di 2.000 partecipanti, hanno documentato, infatti, che l'apporto di una quantità di fitosteroli compresa tra i 2 ed i 2,5 grammi/die riduce mediamente del 10% la colesterolemia LDL, e che quantità più elevate di fitosteroli non conferiscono, da questo punto di vista, un beneficio maggiore.

L'effetto ipocolesterolemizzante è mantenuto nel tempo, e non dipende in modo rilevante dalla matrice alimentare utilizzata per somministrare i fitosteroli (matrici lipidiche o a basso tenore di grassi non influenzano infatti apprezzabilmente l'azione ipocolesterolemizzante di queste molecole); anche l'assunzione in monodose giornaliera o in dosi refratte è poco influente, mentre il consumo in prossimità dei pasti potenzia in maniera significativa l'azione dei fitosteroli, soprattutto se disciolti in matrici liquide.

In uno studio olandese l'apporto medio alimentare di fitosteroli era di circa 300 mg al giorno nei soggetti di sesso maschile e di circa 250 mg al giorno nella popolazione femminile.

I soggetti nel quintile più elevato di consumo avevano una colesterolemia totale inferiore rispetto ai soggetti del quintile più basso di consumo.

Apporto alimentare di fitosteroli e raccomandazioni internazionali di impiego

Leiv Ose, Lipid Clinic, Medical Department, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, Oslo, Norvegia.

Numerosi studi osservazionali, condotti in genere per valutare la correlazione tra alimentazione e malattie degenerative, hanno permesso di stimare l'apporto medio alimentare di fitosteroli in varie popolazioni (Figura 1).

In uno studio olandese l'apporto medio era di circa 300 mg al giorno nella popolazione maschile e di circa 250 mg al giorno in quella femminile. Nel sottogruppo britannico dello studio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer), disegnato per valutare la correlazione tra alimentazione e rischio neoplastico, condotto a Norfolk tra il 1993 e il 1997, l'apporto alimentare di fitosteroli nella popolazione maschile era identico a quello dello studio olandese prima citato, mentre era lievemente più elevato, rispetto al dato olandese, nella popolazione femminile, che come quella maschile ne introduceva circa 300 mg al giorno. Anche nell'indagine nazionale sui consumi alimentari della popolazione finlandese, condotta nel 1997 e denominata "FINDIET", la popolazione maschile consumava circa 300 mg di fitosteroli al giorno, mentre quella femminile ne consumava, in media, 237 mg al giorno.

Nello studio olandese, in particolare, condotto su oltre 120.000 soggetti di ambo i sessi, si è valutato anche l'apporto di stanoli vegetali, che era molto limitato rispetto a quello di steroli, e pari a non più del 5% dell'apporto totale di queste molecole. Le fonti nutrizionali principali di fitosteroli erano i cereali ed i grassi vegetali (con il 36 ed il 26% del totale, rispettivamente), mentre la verdura e la frutta apportavano il 20% del totale.

Lo studio britannico EPIC Norfolk ha per la prima volta documentato, in una popolazione molto ampia di soggetti (oltre 20.000), come anche l'apporto alimentare di fitosteroli correli con la colesterolemia. I soggetti nel quintile più elevato di consumo, che assumevano oltre 450 mg di fitosteroli al giorno, avevano, infatti, una colesterolemia totale inferiore rispetto ai soggetti del quintile più basso di consumo (in media 178 mg al giorno). Le differenze erano più ampie tra i soggetti di sesso maschile (circa

Apporto dietetico di fitosteroli in differenti popolazioni

Dati dal "Netherlands Cohort Study"

A Apporto di steroli totali: ♂ 307 mg/die ♀ 263 mg/die

Normen et al., Am J Clin Nutr, 2001

Dati dalla "EPIC Norfolk population"

B Apporto di steroli totali: ♂ 310 mg/die ♀ 303 mg/die

Andersson et al., Eur J Clin Nutr, 2004

Dati dalla "national FINDIET survey"

C Apporto di steroli totali: ♂ 305 mg/die ♀ 237 mg/die

Valsta et al., Br J Clin Nutr, 2004

Figura 1

Apporto alimentare di fitosteroli e raccomandazioni internazionali di impiego

Nella popolazione finlandese alimenti arricchiti con fitosteroli sono utilizzati dal 5% dei soggetti tra i 35 e gli 85 anni; la percentuale di impiego tende a crescere con l'età, e riguarda soprattutto i soggetti con più elevato livello educativo e socioeconomico.

10 mg/dL per la colesterolemia totale e 7 mg/dL per la colesterolemia LDL), mentre tra le donne le differenze stesse erano pari a circa 7 mg/dL sia per la colesterolemia totale che per la frazione legata alle LDL.

Nello studio FINDIET, condotto su 2.738 soggetti di ambo i sessi, basato su un recall alimentare delle 24 ore, si è osservata una correlazione positiva tra l'apporto totale di fitosteroli (da fonti naturali e da alimenti arricchiti) ed il livello educativo, valutato in base agli anni di scuola frequentati. La fonte nutrizionale principale di fitosteroli erano i prodotti a base di cereali, seguiti dalle margarine arricchite. Nelle donne, ma non tra i soggetti di sesso maschile, la frutta, ed i frutti di bosco in particolare, rappresentavano fonti importanti di fitosteroli. Nell'ambito della stessa indagine si è anche analizzato quale sia la popolazione che consuma maggiormente le margarine arricchite in fitosteroli: si è osservato che, nella popolazione finlandese, questi alimenti arricchiti erano utilizzati dal 5% dei soggetti tra i 35 e gli 85 anni, con una percentuale di impiego che tendeva a crescere con l'età, e che riguardava soprattutto i soggetti con più elevato livello educativo e socioeconomico, con un'occupazione professionale di livello medio-elevato ("white collars") e sposati.

Un'indagine condotta da Unilever successivamente al lancio sul mercato delle margarine arricchite in fitosteroli ha anche permesso di documentare come il consumo di questi prodotti da parte del pubblico sia sostanzialmente in linea con le indicazioni fornite in etichetta: il consumo mediano, in tutti i Paesi in cui è stata condotta l'indagine, è risultato compreso tra i 15 ed i 20 grammi di prodotto (il valore suggerito è di 25 grammi al giorno) mentre il 95esimo percentile di consumo è risultato compreso tra i circa 25 grammi al giorno della Francia (il valore inferiore) ed i 45 grammi dell'Olanda (il valore massimo rilevato).

Le indicazioni pubblicate dalle Organizzazioni Sanitarie Internazionali relative all'impiego di alimenti addizionati in fitosteroli

*Nel documento
statunitense denominato
ATP III vengono
suggerite integrazioni
specifiche qualora,
mediante la dieta
ipolipidica, la
colesterolemia LDL non
sia stata ricondotta al
"valore obiettivo".*

*Per quanto riguarda i
fitosteroli, l'ATP III
osserva che l'impiego di
2 g/die di questi
composti svolge, sulla
colesterolemia LDL,
un effetto circa doppio
rispetto a quello
ottenibile mediante il
semplice controllo del
profilo lipidico della
dieta.*

Apporto alimentare di fitosteroli e raccomandazioni internazionali di impiego

sono ormai numerose. Valutandole nel loro complesso, si può inanzitutto osservare come essi forniscano un ampio supporto all'efficacia ed alla sicurezza degli steroli e degli stanoli nel trattamento di soggetti con colesterolemia elevata.

Nel documento statunitense denominato ATP III (Adult Treatment Panel III), pubblicato nel 2001, che identifica nel controllo della colesterolemia LDL l'elemento centrale della prevenzione cardiovascolare, viene per esempio suggerita una strategia sequenziale che prevede, per ottenere tale obiettivo, una dieta ipolipidica a ridotto tenore di acidi grassi saturi e trans e successivamente, qualora la colesterolemia LDL non sia stata ricondotta al "valore obiettivo" definito per il rischio del paziente considerato, l'adozione dei cosiddetti "Therapeutic Lifestyle Changes" (Figura 2). Questo approccio ipolipidemizzante "potenziato" comprende un adeguato calo ponderale, l'aumento dell'attività fisica, un'ulteriore limitazione dell'apporto di grassi totali e dei grassi saturi in particolare, e, come "opzione terapeutica" aggiuntiva, l'aumento del consumo di fibra solubile a 10 a 25 grammi al giorno ed il consumo di 2 grammi di steroli o stanoli vegetali, sotto forma di alimenti supplementati. È interessante osservare che l'effetto complessivo di questo pacchetto di modificazioni dietetiche sulla colesterolemia LDL può raggiungere il 25-30%, anche se la sua applicabilità reale nella popolazione (ed in particolare la sua accettabilità a lungo termine) non sono state adeguatamente studiate.

Per quanto riguarda i fitosteroli, in particolare, l'ATP III osserva che l'impiego di 2 grammi di questi composti svolge, sulla colesterolemia LDL, un effetto circa doppio rispetto a quello ottenibile mediante il semplice controllo del profilo lipidico (favorendo i polinsaturi ed i monoinsaturi rispetto ai saturi ed agli insaturi della serie trans); questo calo aggiuntivo della colesterolemia LDL può permettere a molti pazienti di evitare il ricorso a farmaci ipocolesterolemizzanti, oppure di ridurre le dosi di impiego; il documento focalizza, in particolare, l'impiego degli alimenti arricchiti

NCEP ATP III: linee guida 2001

Caratteristiche principali dei "Therapeutic Life Style Changes" definiti dal NCEP ATP III:

- 1** Riduzione del peso
- 2** Aumento dell'attività fisica
- 3** Riduzione dell'apporto di grassi al 25-30% delle calorie
- 4** Riduzione dell'apporto di grassi saturi e di colesterolo
 - ❖ per i saturi a <7% delle calorie
 - ❖ per il colesterolo a <200 mg/die
- 5** Opzioni terapeutiche aggiuntive per ridurre la colesterolemia LDL:
 - ❖ **consumare 2 g/die di steroli o stanoli vegetali**
 - ❖ aumentare il consumo di fibra solubile a 10-25 g/die

National Cholesterol Education Program Expert Panel, JAMA, 2001

Figura 2

Raccomandazioni simili sono state pubblicate dall'American Heart Association, che pure suggerisce l'assunzione di 2 g/die di fitosteroli nei soggetti in cui sia necessaria una riduzione della colesterolemia LDL più ampia di quella ottenibile mediante la correzione dell'apporto lipidico.

Apporto alimentare di fitosteroli e raccomandazioni internazionali di impiego

in fitosteroli nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare, per i quali il rapporto rischio-beneficio è probabilmente più favorevole.

Raccomandazioni simili sono state pubblicate dall'American Heart Association, che pure suggerisce l'assunzione di 2 grammi di fitosteroli al giorno nei soggetti in cui sia necessaria una riduzione della colesterolemia LDL più ampia di quella ottenibile mediante la correzione quali-quantitativa dell'apporto lipidico, e dall'International Atherosclerosis Society (IAS), che recentemente ha prodotto e diffuso indicazioni di carattere nutrizionale molto articolate, tra le quali è specificamente previsto l'apporto di 2 grammi di fitosteroli nei soggetti con colesterolemia al di sopra del proprio target terapeutico.

Indicazioni analoghe sono state recentemente elaborate e diffuse anche dalla British Heart Foundation, che sottolinea come 2-3 grammi di steroli o stanoli siano in grado di ridurre la colesterolemia LDL del 9-20%, e da una serie di fondazioni internazionali come la Heart Foundation Australia, la Dutch Heart Foundation, la Finnish Medical Society, la Finnish Nutritionist Association e la Spanish Atherosclerosis Society (Figura 3).

Per quanto riguarda invece l'efficacia ipocolesterolemizzante di questi composti, già analizzata dai relatori precedenti, si può sottolineare come numerosi studi abbiano confermato la capacità di 2 grammi di fitosteroli di ridurre la colesterolemia legata alle LDL, mediamente del 6-12% oltre l'azione di una dieta a basso tenore lipidico.

In uno studio condotto in soggetti che seguivano una dieta standard neozelandese, per esempio, si osserva come il passaggio ad un'alimentazione a basso tenore lipidico e di colesterolo riduca la colesterolemia LDL del 10% circa; l'effetto aggiuntivo dei 2 grammi di steroli vegetali porta l'azione complessiva di riduzione della colesterolemia LDL in prossimità del 20%.

Il nostro gruppo di ricerca ha valutato l'efficacia dell'apporto giornaliero di una margarina che conteneva 1,6 grammi di fitosteroli,

Organizzazioni Internazionali che hanno riconosciuto, in documenti ufficiali, l'efficacia ipocolesterolemizzante dei fitosteroli

-  **International Atherosclerosis Society**
-  **American Heart Association (AHA - NCEP ATP III Therapeutic Lifestyle Change Diet)**
-  **British Heart Foundation**
-  **Heart Foundation Australia**
-  **Dutch Heart Foundation**
-  **Finnish Medical Society, Finnish Nutritionist Association**
-  **Spanish Atherosclerosis Society**

Figura 3

Apporto alimentare di fitosteroli e raccomandazioni internazionali di impiego

L'effetto dei fitosteroli è sinergico a quello di altri alimenti ipocolesterolemizzanti: la Portofolio Diet sviluppata dal gruppo di Jenkins combina i fitosteroli con le proteine di soia, la fibra solubile e le mandorle, e permette di ottenere un calo della colesterolemia LDL dell'ordine del 30% circa.

rispetto alla margarina di controllo, in circa 40 bambini con ipercolesterolemia familiare, in un intervento dietetico della durata di 8 settimane. Abbiamo osservato un calo della colesterolemia LDL dell'ordine del 10%, che si è mantenuto inalterato durante un follow-up "in aperto" dello studio durato ulteriori 26 settimane (Figura 4).

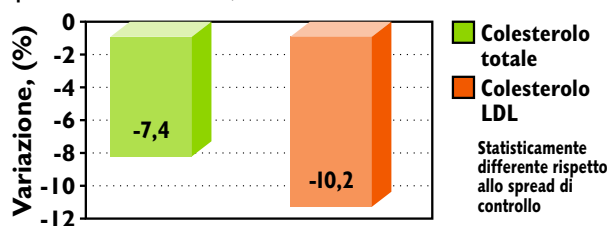
Nell'ambito dello stesso protocollo anche i genitori dei bambini, la maggior parte dei quali era portatore della stessa patologia ed era già in trattamento con una statina, ha utilizzato prodotti arricchiti in fitosteroli. Come in altri studi, si è osservato un aumento del 10% circa dell'azione di riduzione della colesterolemia LDL già ottenuta con il farmaco. Gli effetti dei fitosteroli sui soggetti con ipercolesterolemia familiare sono stati valutati anche in una metanalisi, basata sui risultati di sei studi, che hanno confermato l'azione sulla colesterolemia LDL, pari al 10% circa, osservata a partire da consumi di 1,6 grammi al giorno, con un beneficio aggiuntivo non significativo per consumi oltre i 2,5 grammi.

L'effetto dei fitosteroli è sinergico anche a quello di altri alimenti ipocolesterolemizzanti: la Portofolio Diet sviluppata dal gruppo di Jenkins combina i fitosteroli con le proteine di soia, la fibra solubile e le mandorle; la dieta permette di ottenere un calo della colesterolemia LDL dell'ordine del 30% circa, analogo a quello ottenuto, negli stessi soggetti, con un dosaggio standard di lovastatina.

In conclusione, le evidenze disponibili sottolineano come una dieta a basso tenore lipidico permetta di ridurre la colesterolemia LDL, approssimativamente, del 4-5% circa; l'aggiunta di fitosteroli, alla dose di 2 g/die, consente di potenziare questo effetto fino al 15% circa, con un calo aggiuntivo della colesterolemia LDL pari quindi al 10%. Lo stesso effetto "aggiuntivo" può osservarsi nei confronti dell'azione di farmaci ipolipidemizzanti come le statine, permettendo di potenziarne l'azione nei soggetti nei quali sia necessario un effetto particolarmente marcato sul profilo lipidico.

Efficacia ipocolesterolemizzante dei fitosteroli in bambini con ipercolesterolemia familiare (FH)

Confronto tra 18 grammi di spread (contenente 1,6 g di fitosteroli) ed uno spread di controllo.
Campione: 38 bambini con FH, intervento della durata di 8 settimane.



Amundsen, Ose et al., Am J Clin Nutr, 2002

Figura 4

Moltissime persone,
a partire dai 50 anni,
devono mantenersi sotto
costante controllo
medico ed assumere
farmaci per la comparsa
di patologie di varia
natura.

A 50 anni circa l'80%
dei soggetti è già
portatore di
manifestazioni
aterosclerotiche.

Fitosteroli e riduzione del rischio cardiovascolare

Eberhard Windler, *University Hospital, Amburgo, Germania.*

Negli ultimi decenni si è osservato, nelle società industrializzate, un significativo prolungamento della durata media della vita; la durata della vita in condizioni di apparente buona salute è stata, tuttavia, influenzata soltanto in maniera parziale: infatti moltissime persone, a partire dai 50 anni, devono mantenersi sotto costante controllo medico ed assumere farmaci per la comparsa di patologie di varia natura.

Tra queste patologie le più frequenti sono certamente le malattie di tipo aterosclerotico, responsabili di quasi il 50% dei decessi nei paesi economicamente sviluppati come quelli europei; un uomo su due, ed una donna su tre, statisticamente, andranno infatti incontro ad un evento cardiovascolare nel corso della loro vita.

Se si analizza l'evoluzione nel corso della vita umana della malattia di base, l'aterosclerosi, si può osservare come essa compaia ben prima delle sue manifestazioni cliniche: a circa 50 anni l'80% dei soggetti è già portatore di manifestazioni aterosclerotiche (placche) (Figura 1). Ed il fatto che queste lesioni vadano incontro alla rottura del "cappuccio" delle placche, inducendo un'evento clinico, o rimangano invece stabili ed asintomatiche, sembrerebbe essenzialmente una questione di "caso" o di "fortuna".

Gli eventi cardiovascolari, sulla base delle nostre conoscenze attuali, originano dall'interazione tra la genetica individuale e lo stile di vita, che condizionano la comparsa dei fattori di rischio i quali, a loro volta, sono legati alle malattie cardiovascolari. Dal punto di vista preventivo possiamo intervenire quindi mediante una correzione dello stile di vita, che dovrebbe iniziare fin dalla più giovane età, oppure con interventi di carattere farmacoterapeutico indirizzati al controllo dei fattori di rischio: ma questi interventi tendono ad essere attivati soltanto nella seconda parte della vita, e soltanto nei soggetti con valori francamente alterati dei fattori di rischio stessi.

L'efficacia degli interventi farmacoterapeutici è dimostrata "al di là di ogni ragionevole dubbio": numerosi studi condotti con stati-

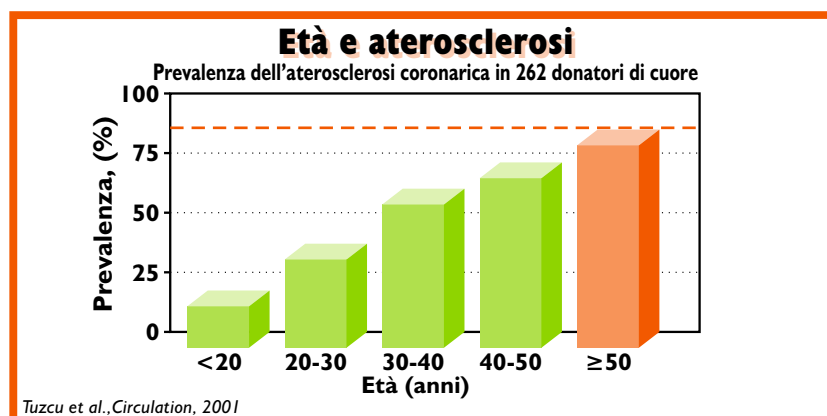


Figura 1

*Lo studio della
relazione tra
colesterolemia ed eventi
coronarici in differenti
popolazioni mostra che
differenze anche non
amplissime tra le varie
colesterolemie nazionali
si traducono in
importanti variazioni
del rischio
cardiovascolare.*

Fitosteroli e riduzione del rischio cardiovascolare

ne, per esempio, hanno dimostrato con assoluta evidenza come la riduzione della colesterolemia induca un'importante riduzione degli eventi coronarici, tanto più ampia quanto maggiore è la riduzione delle LDL stesse. Anche se il calo della colesterolemia LDL è ampio, tuttavia, la riduzione degli eventi che ne può derivare non è superiore al 40% (in genere è compresa tra il 20 ed il 40%): ciò significa che una quota (60-80%) degli eventi che colpiscono la popolazione oggetto del trattamento non viene comunque influenzata. È difficile immaginare che questa situazione possa migliorare aumentando ulteriormente l'efficacia dei farmaci utilizzati: più probabilmente il vero problema è il loro impiego in una fase eccessivamente tardiva della vita, ed una loro insufficiente diffusione nella pratica clinica. Lo studio della relazione tra colesterolemia ed eventi coronarici in differenti popolazioni mostra infatti che differenze anche non amplissime tra le varie colesterolemie nazionali si traducono in importanti variazioni del rischio cardiovascolare se mantenute molto a lungo nel tempo.

In Giappone, per esempio, si osserva una colesterolemia media più bassa (probabilmente grazie alle abitudini alimentari locali, e forse anche ad un differente pattern genetico) rispetto a quella delle popolazioni occidentali: questo si traduce in un'incidenza degli eventi cardiovascolari decisamente inferiore rispetto alle popolazioni occidentali stesse (Figura 2). Dati di estremo interesse, a questo proposito, vengono da studi recentissimi che hanno dimostrato come la presenza di una mutazione antisenso di una proteasi denominata PCSK9 (che degrada il recettore per l'apo-B100) induca differenze dell'ordine del 15% tra i livelli del Colesterolo LDL dei soggetti portatori rispetto alle popolazioni di riferimento, e come tale differenza si associ ad una riduzione degli eventi coronarici, tra i portatori, del 50% circa (Figura 3). Una differenza geneticamente determinata della colesterolemia LDL, quindi presente fin dalle prime fasi della vita, correla con il rischio cardiovascolare secondo una relazione 1%-3%, decisamente più interessante

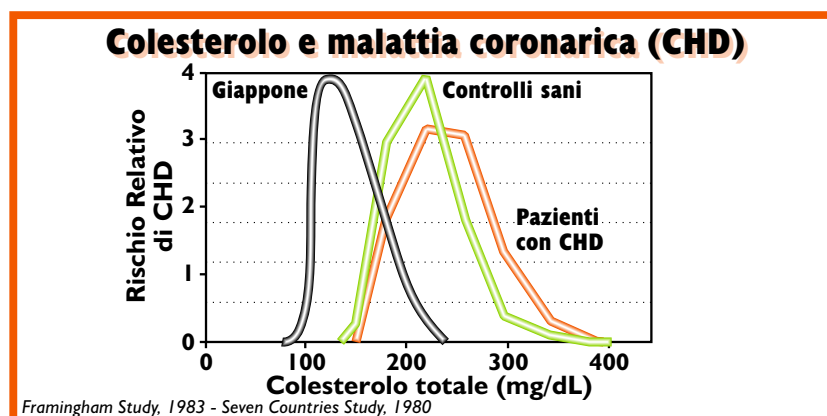


Figura 2

*Fitosteroli,
alimenti funzionali
e prevenzione
cardiovascolare*

*È importante osservare
che le LDL influenzano
il rischio
cardiovascolare
qualunque sia il profilo
degli altri fattori di
rischio.*

*L'uso di alimenti
funzionali, come quelli
supplementati con
fitosteroli, può facilitare
il raggiungimento degli
obiettivi terapeutici per
la colesterolemia LDL.*

*La maggior parte degli
studi disponibili tende
ad escludere che modesti
aumenti della
fitosterolemia svolgano
azioni sfavorevoli sul
rischio cardiovascolare.*

Fitosteroli e riduzione del rischio cardiovascolare

di quella 1%-1% osservata negli studi clinici con statine. Questa relazione, d'altra parte, dimostra anche l'importanza delle LDL nell'aterogenesi. È importante osservare che le LDL influenzano il rischio cardiovascolare qualunque sia il profilo degli altri fattori di rischio, e come l'effetto protettivo derivante dalla riduzione delle LDL stesse sia crescente, in termini assoluti, al crescere del rischio stesso.

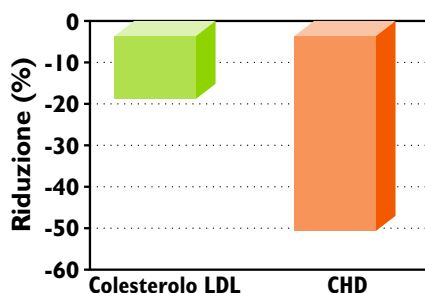
Le riduzioni di questo parametro che possono essere ottenute modificando le abitudini alimentari e di attività fisica, se iniziate fin dalla giovane età, possono quindi contribuire a ridurre in modo sorprendentemente ampio il rischio cardiovascolare nel tempo.

L'uso di alimenti funzionali, come quelli supplementati con fitosteroli, può facilitare il raggiungimento di questi obiettivi. I fitosteroli sono, per esempio, in grado di ridurre la colesterolemia LDL in un modo analogo alla mutazione della proteasi PCSK9 prima ricordata: è quindi ragionevole immaginare che una loro utilizzazione fin dalle prime fasi della vita potrebbe comportare una riduzione del rischio cardiovascolare di ampiezza analoga a quella osservata, appunto, tra i portatori della variante antisense della proteasi PCSK9 (-50%).

Alcuni autori hanno osservato che l'utilizzazione di supplementi a base di fitosteroli ne aumenta le concentrazioni plasmatiche: va tuttavia ricordato che le concentrazioni dei fitosteroli nel sangue sono 500-1.000 volte inferiori rispetto a quelle del colesterolo, e che l'aumento delle concentrazioni di questi steroli che si osserva durante una supplementazione è, in termini assoluti, estremamente più piccolo rispetto al calo della colesterolemia LDL che gli stessi prodotti inducono. La maggior parte degli studi disponibili, inoltre, tende ad escludere che modesti aumenti della fitosterolemia svolgano azioni sfavorevoli sul rischio cardiovascolare. Dati in questo in senso vengono per esempio dallo studio ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities), e dal nostro studio CORA (Coronary Risk Factors for Atherosclerosis): uno studio caso-

LDL geneticamente basse ed arteriosclerosi

Effetto della mutazione PCSK9 su Colesterolo LDL e rischio coronarico



Cohen et al., ARIC Study, NEJM, 2006

Figura 3

Fitosteroli e riduzione del rischio cardiovascolare

Allo stato attuale, sulla base dei dati disponibili, noi non riteniamo quindi che l'aumento di fitosteroli possa giocare un qualunque ruolo nell'aumento del rischio cardiovascolare.

controllo nell'ambito del quale erano i soggetti del gruppo di controllo ad avere, in media, livelli plasmatici più elevati di campesterolo, di sitosterolo e di fitosteroli totali rispetto ai casi con storia clinica di infarto miocardico (2,7 vs 2,1 mg/dL; 1,7 vs 1,3 mg/dL e 4,3 vs 4,1 mg/dL rispettivamente). E' probabile tuttavia che queste differenze riflettano, in larga parte, i valori più elevati della colesterolemia HDL presenti nella popolazione di controllo, rispetto ai casi: larga parte dei fitosteroli è infatti trasportata dalle HDL e dalle LDL. Una volta che si sia tenuto conto dei livelli delle HDL e delle LDL (e quindi delle dimensioni del "contenitore lipidico" dei fitosteroli nel plasma), infatti, la relazione tra i livelli plasmatici dei fitosteroli ed il rischio di infarto (espressa come Odds Ratio) perde qualunque significatività statistica (Figura 4). Allo stato attuale, sulla base dei dati disponibili, è quindi altamente improbabile che l'aumento di fitosteroli possa giocare un qualunque ruolo nell'aumento del rischio cardiovascolare.

Il complesso dei dati dello studio CORA suggerisce anche che i singoli alimenti possano avere un effetto favorevole o sfavorevole, sul rischio cardiovascolare, superiore rispetto a quello che si potrebbe desumere dal loro effetto sui fattori di rischio, indicando che tali effetti potrebbero essere quindi direttamente correlati al consumo dei singoli alimenti.

Il consumo di carni e salsicce, per esempio, si associa ad un'aumento di circa il 300% del rischio coronarico per ogni 100 grammi di consumo giornaliero, mentre il consumo di 100 grammi di frutta o verdura si associa una riduzione di un terzo circa del rischio stesso. E' interessante osservare che anche quando si sia tenuto conto dell'effetto di questi alimenti sui fattori di rischio cardiovascolare, la maggior parte dell'associazione statistica rimane invariata. Il 50% dell'aumento del rischio associato al consumo di carni o salsicce, per esempio, rimane anche dopo avere effettuato gli adeguati aggiustamenti statistici per le variazioni indotte nei fattori di rischio, così come si mantiene la quasi totalità dell'effetto

Correlazione tra fitosteroli plasmatici e rischio di malattia coronarica

Fitosteroli totali aggiustati per:	Odds ratio	95% CI
Età	0,929	0,857 - 0,998
HDL e LDL	0,977	0,906 - 1,054
Fattori di rischio	1,014	0,916 - 1,152
Fattori di rischio e nutrizionali	1,016	0,907 - 1,162

Figura 4

*Fitosteroli,
alimenti funzionali
e prevenzione
cardiovascolare*

*Dal punto di vista
operativo possiamo
quindi immaginare che
la prevenzione delle
malattie cardiovascolari
dovrà modificarsi
sensibilmente in futuro.*

Fitosteroli e riduzione del rischio cardiovascolare

protettivo associato ai vegetali.

Possiamo quindi immaginare che l'azione dei vari alimenti, e dello stile di vita in generale, sul rischio cardiovascolare si manifesti solo parzialmente attraverso i loro effetti sul livello dei fattori di rischio classici, ed in una parte invece più o meno ampia direttamente sul rischio cardiovascolare, attraverso meccanismi che attualmente non sono noti.

Questa ipotesi, naturalmente, amplifica le potenzialità preventive di una correzione dello stile di vita, soprattutto se adottata nelle fasi iniziali della vita e mantenuta a lungo nel tempo.

Dal punto di vista operativo si può quindi immaginare che la prevenzione delle malattie cardiovascolari dovrà modificarsi sensibilmente in futuro affiancando all'approccio essenzialmente farmacoterapeutico, oggi prevalente, nel quale la correzione dello stile di vita sembra giocare un ruolo di minore importanza, l'approccio opposto, che preveda una tempestiva correzione e l'ottimizzazione, iniziata quanto prima possibile, dello stile di vita stesso.

Le informazioni prima discusse suggeriscono, infatti, che una correzione dello stile di vita adottato tempestivamente possa avere un effetto molto ampio sul rischio cardiovascolare, lasciando quindi alla correzione farmacoterapeutica dei fattori di rischio uno spazio più limitato.

Da questo punto di vista la disponibilità di alimenti funzionali appare particolarmente interessante, e si può ritenere che questi alimenti potranno nel tempo amplificare ulteriormente l'efficacia complessiva degli interventi di controllo del rischio cardiovascolare.

Conclusioni

I fitosteroli riducono del 25-35% circa l'assorbimento del colesterolo intestinale (sia di origine alimentare che di origine biliare), competendo con vari meccanismi fisiologici coinvolti nel trasporto del colesterolo stesso al fegato, dalla formazione delle micelle all'attività di trasportatori specifici come la proteina NPL1C1 o i trasportatori ABCG5 e ABCG8.

Più di 40 studi, condotti su oltre 2.000 partecipanti, hanno documentato che l'apporto di 2-2,5 grammi/die di fitosteroli riduce mediamente del 10% la colesterolemia LDL; quantità più elevate di fitosteroli non sembrano ridurre questo parametro in modo significativamente maggiore.

L'effetto ipocolesterolemizzante dei fitosteroli si mantiene nel tempo, e non dipende dalla matrice alimentare in cui essi sono consumati: i fitosteroli sono efficaci, per esempio, disciolti nel latte, nello yogurt, nei derivati del latte e nelle margarine vegetali. L'assunzione è efficace sia se il prodotto è somministrato in monodose giornaliera sia se suddiviso in dosi refratte; il consumo del prodotto deve tuttavia aver luogo in prossimità dei pasti per sfruttarne appieno le capacità ipocolesterolemizzanti.

Le Associazioni e Società Scientifiche Internazionali che hanno esaminato l'uso dei fitosteroli (NCEP ATP III, American Heart Association, Heart Foundation Australia) hanno definito in 2 grammi/die l'apporto di queste sostanze necessario per ottenere un calo significativo della colesterolemia.

L'efficacia dei fitosteroli è "aggiuntiva" nei confronti dell'azione di farmaci ipolipidemizzanti come le statine: con un risultato finale maggiore del 10% circa, in termini di riduzione della colesterolemia LDL, rispetto a quello ottenuto con una statina da sola. Ciò permette di potenziare l'azione ipocolesterolemizzante nei soggetti nei quali sia necessario un effetto particolarmente marcato sul profilo lipidico.

I fitosteroli sono dotati di un eccellente profilo di sicurezza: l'unico effetto collaterale documentato del loro uso è una modesta riduzione dell'assorbimento dei carotenoidi, che può essere facilmente corretta da un consumo adeguato di frutta e verdura colorata.

Lettere suggerite

Katan MB, Grundy SM, Jones P, La M, Miettinen T, Paoletti R et al.: **Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels.** [*Mayo Clin Proc* 2003;78:965-78].

Andersen SW et al.: **Intake of dietary plant sterols is inversely related to serum cholesterol concentration in men and woman in the EPIC Norfolk population: a cross-sectional study.** [*European Journal of Clinical Nutrition* 2004;58:1378-86].

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: **Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).** [*JAMA* 2001;285:2486-97].

Zyriax BC, Boeing H, Windler E: **Nutrition is a powerful independent risk factor for coronary heart disease in women - The CORA study: a population-based case-control study.** [*Eur J Clin Nutr* 2005;59:1201-7].

Cleghorn CL, Skeaff CM, Mann J, Chisholm A: **Plant sterol-enriched spread enhances the cholesterol-lowering potential of a fat-reduced diet.** [*European Journal of Clinical Nutrition* 2003;57:170-6].

Kritchevsky D, Chen SC: **Phytosterols - health benefits and potential concerns - a review.** [*Nutr Res* 2005;25:413-28].

Miettinen TA, Gylling H: **Plant stanol and sterol esters in prevention of cardiovascular diseases.** [*Ann Med* 2004;36:126-34].

St-Onge MP, Jones PJ: **Phytosterols and human lipid metabolism: efficacy, safety, and novel foods.** [*Lipids* 2003;38:367-75].

Ntanios FY, Duchateau GS: **A healthy diet rich in carotenoids is effective in maintaining normal blood carotenoid levels during the daily use of plant sterol-enriched spreads.** [*Int J Vitam Nutr Res* 2002;72:32-9].

Ostlund RE Jr.: **Phytosterols and cholesterol metabolism.** [*Curr Opin Lipidol* 2004;15:37-41].

Pouteau EB, Monnard IE, Pigué-Welsch C, Groux MJ, Sagalowicz L, Berger A: **Non-esterified plant sterols solubilized in low fat milks inhibit cholesterol absorption - a stable isotope double-blind crossover study.** [*Eur J Nutr* 2003;42:154-64].

Simons LA: **Additive effect of plant sterol-ester margarine and cerivastatin in lowering low-density lipoprotein cholesterol in primary hypercholesterolemia.** [*Am J Cardiol* 2002;90:737-40].

Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH: **Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease.** [*N Engl J Med* 2006 Mar 23;354(12):1264-72].

EDITORE



Fondazione Giovanni Lorenzini
Medical Science Foundation
Via A. Appiani, 7
20121 Milano

Tel.: 02/29006267
Fax: 02/29007018
E-mail: info@lorenzinfoundation.org

AVVERTENZE

È vietata la riproduzione anche parziale, con qualsiasi mezzo, senza preventiva autorizzazione scritta dell'Editore.

Nonostante sia stata posta grande cura nella elaborazione di questo testo al fine di assicurare un contenuto scientifico il più accurato ed aggiornato possibile, l'editore non può essere ritenuto responsabile per eventuali errori, omissioni o inesattezze, dovuti al rapido sviluppo della scienza medica.

ISBN: 88 - 86501 - 34 - X



Unilever

Realizzato grazie ad un contributo educativo di Unilever