

## Prevenzione cardiovascolare

### Quale ruolo per la supplementazione con fitosteroli?

#### Cardiovascular prevention

##### What role for a plant sterol enriched diet?

###### Summary

High serum cholesterol concentration, particularly the low density lipoprotein (LDL) fraction, is a major risk factor for coronary heart disease. Cholesterol levels can be lowered by diet and appropriate lifestyle. Fortified foods containing plant sterol or stanol esters can be useful to reduce cholesterol absorption decreasing the incorporation of dietary and biliary cholesterol into micelles. Data from clinical trials confirmed the original observation that approximately 1.5-3.0 g of plant sterol/stanol esters per day results in a maximal LDL cholesterol lowering of 10-12%. On this base, plant sterols have recently been recommended by the National Cholesterol Education Panel as a non-pharmacological approach to reduce low-density lipoprotein cholesterol levels.

Iannella P, Manzato E. Cardiovascular prevention. What role for a plant sterol enriched diet? *Trends Med* 2006; 6(4):303-313.

© 2006 Pharma Project Group srl

#### Paride Iannella<sup>1</sup>, Enzo Manzato<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pharma Project Group srl, Saronno

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze medico-Chirurgiche, Università degli Studi, Padova

#### Key words:

**cholesterol  
plant sterol(s)  
enriched food(s)  
cardiovascular risk**

#### Dr. Paride Iannella

Pharma Project Group

Viale Rimembranze 43/A

21047 Saronno -VA-

Tel. 02 96702708 - fax 02 96702677

e-mail: iannella@interfree.it

Un salutare stile di vita, complessivamente inteso come l'insieme di una corretta alimentazione (quantità e qualità dei nutrienti introdotti) e di sane abitudini (abolizione del fumo di sigaretta e costante attività fisica), costituisce il fondamento di qualunque programma di prevenzione a lungo termine delle malattie croniche e degenerative<sup>1</sup>. Indicazioni sempre più stringenti sono state fornite in linea generale dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, e più specificamente, da Istituzioni scientifiche di settore (American Heart Association, American Diabetes Association, European Society of Cardiology, etc.)<sup>2-6</sup>.

In linea generale si suggerisce come ottimale una dieta con contenuto energetico proporzionale all'attività fisica svolta dall'individuo, a basso con-

tenuto di sodio (<6 g/die), di lipidi (grassi totali <30% dell'introito energetico) e ricca in fibre alimentari (>20 g/die) e micronutrienti. Nei documenti summenzionati viene altresì riconosciuta la difficoltà a mantenere costanti gli standard alimentari descritti e, soprattutto in alcuni contesti geografici, sono segnalati consumi insufficienti di alimenti ritenuti necessari per la prevenzione delle malattie neoplastiche e cardiovascolari (pesce, frutta e verdure) e dei relativi micronutrienti (zinco, magnesio, vitamine) e di alcuni principi con riconosciute proprietà protettive o preventive, come gli antiossidanti (resveratrolo), gli acidi grassi omega-3, etc.

La consapevolezza dei rischi associati al crescente consumo di alimenti ricchi in sostanze grasse, ad alto contenuto ener-

getico, con basso tenore di fibre, vitamine ed altri micronutrienti è oggi diffusa in tutti i Paesi ad economia avanzata. Sulla scorta di questi dati, le aziende impegnate nella ricerca nutrizionale hanno iniziato a commercializzare prodotti comunemente definiti come “fortificati” (fortified), integrati cioè con sostanze con attività preventiva su alcune malattie. Questi alimenti sono noti anche con il termine di *nutraceuticals*, ad indicare la coniugazione delle proprietà nutritive con quelle farmaceutiche o come *functional foods* (alimenti funzionali). Allo stato attuale, sono reperibili latte e derivati caseari integrati con vitamine, con acidi grassi poliinsaturi (PUFA), margarine e yogurt addizionati con fitosteroli, oli fortificati con vitamine ed antiossidanti (vitamina E, resveratrolo, etc). Il ruolo di questi alimenti nella prevenzione di alcune malattie è oggetto di un vasto dibattito, i cui confini spaziano dall’ampiezza dell’efficacia preventiva fino a toccare i vantaggi economici che dal loro uso potrebbero derivare ai sistemi sanitari qualora vasti strati della popolazione generale facessero un uso costante di tali prodotti<sup>7,8</sup>. In questa review affrontiamo il ruolo dei fitosteroli nella prevenzione delle malattie cardiovascolari. Queste sostanze sono state commercializzate per la prima volta in Finlandia come integratori della margarina (Benecol®) e successivamente in altri Paesi dell’Europa settentrionale. Recentemente in Italia i fitosteroli sono stati commercializzati utilizzando prima come base uno yogurt magro, un alimento abbastanza diffuso nella dieta degli ita-

liani e che ben si presta a veicolare questa classe di molecole, da poche settimane anche nel latte fresco e nella margarina.

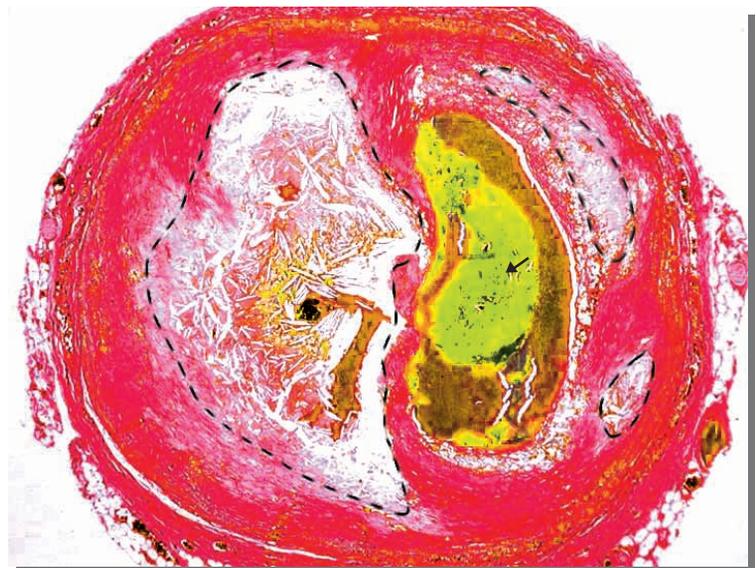
### Colesterolo e rischio cardiovascolare

Il ruolo determinante dell’ipercolesterolemia nella patogenesi di tutte le vasculopatie su base aterosclerotica è oggi ampiamente riconosciuto<sup>9,10</sup>. Per vasculopatia aterosclerotica si intende l’ispessimento dell’intima delle arterie di medio e grosso calibro (coronarie, aorta e carotidi) causato dall’infiltrazione di colesterolo e cellule infiammatorie nel foglietto sub-endoteliale. Principale responsabile di questo processo è il colesterolo veicolato dalle proteine a bassa densità (low density lipoprotein -LDL-), indicato come colesterolo-LDL (c-LDL). L’accumulo di c-LDL nello spazio sub-endoteliale tende a formare una placca,

l’ateroma, che occlude progressivamente il vaso, impedendo quindi l’afflusso di ossigeno e nutrienti ai tessuti a valle. Le placche possono rompersi, liberando trombi che, veicolati dal sangue possono occludere vasi di piccolo calibro anche molto distanti (figura 1).

Osservazioni condotte su svariate popolazioni di entrambe i sessi ed a varie latitudini indicano che vi è un progressivo aumento del rischio di malattie cardiovascolari (infarti ed ictus) all’aumentare delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo<sup>11,12</sup>. I rilievi epidemiologici sono stati successivamente avallati da studi clinici con farmaci ipolipemizzanti, che hanno dimostrato come la riduzione farmacologica del colesterolo si associ ad una parallela riduzione degli eventi cardiovascolari<sup>13,14</sup>. Varie Istituzioni sia in USA (National Cholesterol Education Program -NCEP-) sia in Europa (Joint Task Force on

**Figura 1.** Sezione autoptica di una coronaria occlusa da una placca di colesterolo. E’ visibile un grosso trombo (freccia) formatosi in seguito alla rottura della placca. La linea tratteggiata demarca le placche.

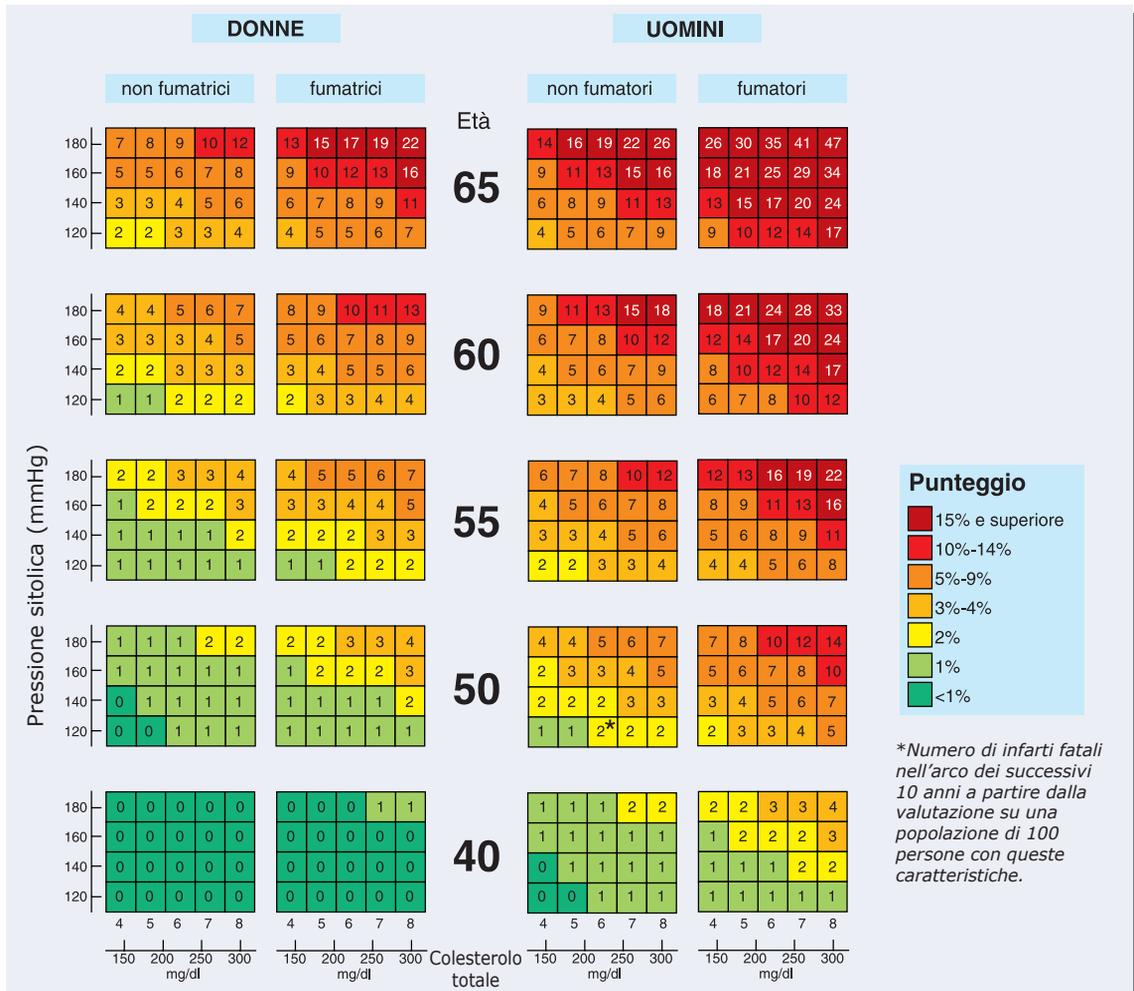


Cardiovascular Disease) hanno definito i *valori ottimali* di colesterolemia totale ed LDL nella popolazione<sup>15,16</sup>. Questi valori non sono fissi, ma variano in relazione al rischio coronarico, ovvero al rischio che un determinato individuo ha di incorrere in un infarto. In linea generale nei soggetti sani, in buone condizioni generali e con età inferiore ai 60 anni, sono considerati “normali” valori di colesterolo totale <200 mg/dL e colesterolo-LDL <160 mg/dL. Se il soggetto presenta fattori di rischio coronarico, come il

fumo di sigaretta o l'ipertensione, questo valore si riduce sensibilmente (LDL <130 mg/dL); se il paziente presenta ulteriori fattori di rischio, per esempio un diabete mellito, i valori ottimali di LDL scendono ulteriormente e diventano simili a quelli “desiderabili” nei pazienti che siano già andati incontro ad un infarto acuto del miocardio o ad un ictus (LDL <100 mg/dL). In conclusione, i valori ottimali di colesterolo non possono essere considerati un parametro fisso, ma variano in relazione al rischio di incorrere

in un evento cardiovascolare. Ne consegue che il concetto, purtroppo ancora ampiamente diffuso nella collettività, che valori di colesterolo totale pari a 180-200 mg/dL siano da considerarsi “normali”, non è corretto. Questi valori possono essere considerati “sicuri” in un soggetto relativamente giovane, non fumatore, non iperteso e non obeso, ma potrebbero essere “rischiosi” in un soggetto di mezza età, iperteso e fumatore. In figura 2 è rappresentata la relazione esistente fra valori di colesterolo totale e rischio di sviluppare

**Figura 2.** Carta per la stima del rischio cardiovascolare globale misurata in popolazioni europee. Il rischio assoluto di presentare un evento cardiovascolare fatale a 10 anni è stimato localizzando nel singolo quadratino i valori di pressione sistolica, colesterolo totale ed età per uomini e donne suddivisi in fumatori e non fumatori. (Dati da The SCORE Project 2003<sup>17</sup>).



**A partire da valori della colesterolemia totale >220 mg/dL il rischio di infarto cresce in modo esponenziale e, per valori >250 mg/dL, piccoli aumenti del colesterolo determinano un sensibile aumento della mortalità coronarica.**

un infarto fatale in relazione alla presenza o meno degli altri fattori di rischio cardiovascolare.

Come si può notare, un uomo ha un maggior rischio coronarico rispetto ad una donna a parità di altri fattori di rischio; inoltre il rischio di infarto aumenta progressivamente con l'aumentare dell'età, dei valori di colesterolemia e di pressione arteriosa. Per esempio, un individuo maschio, fumatore, di 55 anni, che abbia una colesterolemia di 220 mg/dL ed una pressione sistolica di 160 mmHg, ha un rischio di sviluppare un infarto fatale nei successivi 10 anni pari al 10-14% (quadrato rosso): ciò significa che su una popolazione di 100 persone con queste caratteristiche, 10-14 individui moriranno nei successivi 10 anni di infarto del miocardio. Se in questa stessa popolazione la colesterolemia totale ve-

nisse ridotta da 220 mg/dL a 180 mg/dL, riduzione apparentemente modesta, il rischio coronarico si ridurrebbe al 5-9% (quadrato arancione). In altre parole l'aver ridotto la colesterolemia totale del 18% salva nei successivi 10 anni 5 individui da morte per infarto.

Alla luce di quanto appena esemplificato, appare evidente l'utilità di tenere i livelli di colesterolo particolarmente bassi nella popolazione generale, salvaguardando così i soggetti a maggior rischio d'incorrere in un primo infarto. Sarebbe oltremodo auspicabile che la prevenzione cardiovascolare venisse attuata con idonee misure alimentari e comportamentali sin dall'adolescenza, poiché le placche aterosclerotiche si formano nel letto vascolare molto precocemente e, nelle società occidentali, le fasi iniziali dell'aterosclerosi sono presenti già nei bambini prima della pubertà<sup>18,19</sup>. Se l'iperalimentazione e la ridotta attività fisica persistono durante l'adolescenza e la maturità, le placche aterosclerotiche aumentano di volume e di numero; come chiaramente dimostrato dal loro frequente riscontro nelle autopsie coronariche di soggetti

anche molto giovani deceduti per incidenti stradali<sup>20</sup>.

**Quali sono i valori di colesterolo nella popolazione italiana?**

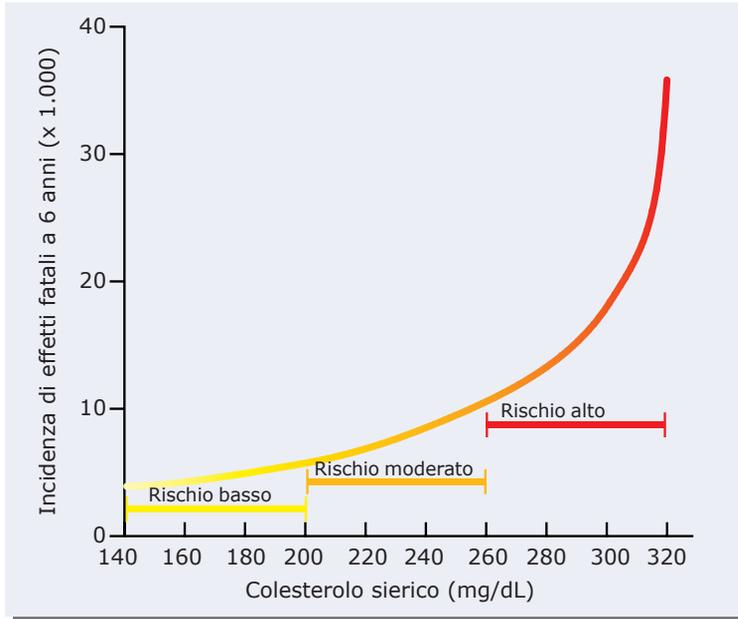
La popolazione italiana, analogamente ad altre popolazioni della costa mediterranea, ha tradizionalmente beneficiato di una dieta meno ricca di grassi rispetto alle popolazioni dell'Europa settentrionale e degli USA. I benefici della "dieta mediterranea" si manifestano in ridotte concentrazioni plasmatiche di colesterolo totale, colesterolo-LDL e trigliceridi e, parallelamente, in una minor incidenza di malattia coronarica. Nei rilevamenti pubblicati nel 2003 dal Ministero della Salute (Istituto Superiore di Sanità), nella popolazione italiana si registra una colesterolemia media di 205 mg/dL nell'uomo e 208 mg/dL nelle donne, con un gradiente decrescente Nord→Sud e valori progressivamente crescenti con l'età (tabella 1).

Come osservato dall'Istituto Superiore di Sanità, il 36% degli uomini ed il 33% delle donne si trova in una condizione border-line e richiederebbe quindi interventi dietetici correttivi<sup>21</sup>. Deve essere ricordato che la relazione fra livelli di colesterolo totale e rischio coronarico aumenta in modo esponenziale dopo 220 mg/dL sicché, incrementi anche lievi della colesterolemia totale determinano aumenti significativi del rischio coronarico (figura 3). Per livelli di colesterolemia totale >220 mg/dL la pendenza della curva aumenta progressivamente, determinando un incremento quasi verticale del rischio di infarto.

**Tabella 1.** Valori lipidici medi nella popolazione italiana stratificati per età e sesso. (Dati da Progetto Cuore<sup>21</sup>).

Sesso	Età (anni)	Valore (mg/dL)
Uomini	45-54	208
	55-64	208
	65-74	204
	<b>Media</b>	<b>205</b>
Donne	45-54	205
	55-64	221
	65-74	218
	<b>Media</b>	<b>208</b>

**Figura 3.** Relazione fra colesterolemia totale e tasso di eventi coronarici fatali in soggetti maschi adulti.



Poichè incrementi dei valori medi di colesterolo, acquisiti precocemente, eserciteranno i loro effetti deleteri sulle malattie cardiovascolari sin dall'infanzia, è indispensabile ridurre precocemente l'eccesso di colesterolo di origine alimentare. In questo contesto, la possibilità di inibire l'assorbimento di una quota del colesterolo alimentare con i fitosteroli potrebbe rivestire enorme importanza socio-sanitaria.

## I fitosteroli

### Cosa sono

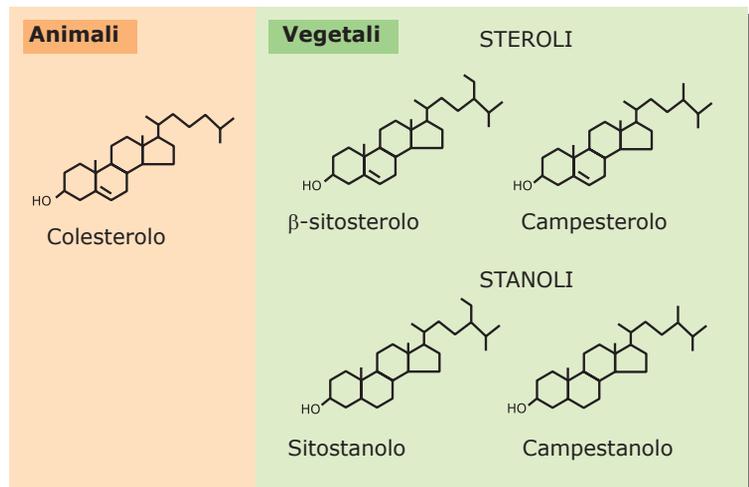
I fitosteroli, o steroli vegetali, sono molecole con struttura chimica analoga a quella del

**Nelle società occidentali, caratterizzate da ridotta attività fisica ed elevato introito calorico, è prioritario ridurre sin dall'adolescenza l'eccesso di grassi e colesterolo.**

colesterolo; essi svolgono nelle piante la stessa azione che il colesterolo svolge nel regno animale. Sino ad oggi sono stati identificati oltre 40 composti vegetali sia nella forma satura (stanoli) sia nella forma insatura (steroli) (figura 4). Con il termine generico di fitosteroli si indicano, spesso *ed impropriamente*, sia gli steroli

veri e propri sia gli stanoli. I principali steroli sono il  $\beta$ -sitosterolo ed il campesterolo, mentre i principali stanoli sono il sitostanolo ed il campestanolo. Diversamente dal colesterolo, assorbito nell'intestino tenue per circa il 50%, gli analoghi vegetali sono scarsamente assorbiti (10-15% campesterolo e campestanolo) e meno dell'1% per il sitostanolo. I cibi arricchiti con stanoli e/o steroli vegetali riducono le concentrazioni plasmatiche di colesterolo, inibendo parzialmente l'assorbimento del colesterolo intestinale<sup>22,23</sup>. Purtroppo, per ridurre sensibilmente l'assorbimento del colesterolo, sono necessarie quantità di fitosteroli molto maggiori di quelle normalmente assunte con una normale dieta. Negli studi più recenti, riduzioni apprezzabili dell'assorbimento del colesterolo sono state ottenute con l'introduzione di 2-3 g/die di stanoli e steroli esterificati veicolati attraverso matrici liposolubili (margarine, yogurt, etc.). Le quantità summenzionate sono da dieci (steroli) a

**Figura 4.** Struttura degli steroli vegetali: degli oltre 40 composti, sino ad oggi individuati, sono qui riportati solo quelli di maggior interesse farmacologico ed adottati dall'industria alimentare per l'arricchimento di taluni alimenti.



cento volte maggiori (stanoli) di quelle normalmente assunte con una dieta occidentale (150-300 mg/die di sitosterolo e 15-40 mg/die di stanoli)<sup>24,25</sup>. Anche nei forti consumatori di vegetali o nelle diete totalmente vegetariane, non viene mai raggiunto un introito di steroli adeguato, che rimane sistematicamente al di sotto dei 400 mg/die, pari cioè ad 1/5 della dose necessaria per inibire l'assorbimento del colesterolo intestinale.

### Come agiscono

Il meccanismo d'azione di queste sostanze non è ancora completamente noto, ma la maggior parte dei dati sperimentali indica che gli steroli/stanoli vegetali interferiscono con l'assorbimento sia del colesterolo alimentare sia del colesterolo biliare nel tratto digiuno-ileale<sup>26</sup>. Il meccanismo attraverso il quale si riduce l'assorbimento appare legato alla capacità dei fitosteroli di ridurre la solubilità del colesterolo nella fase micellare, rendendo quindi meno disponibile il colesterolo ad essere catturato dagli enterociti<sup>27</sup>. In figura 5 è rappresentato il

meccanismo d'azione attraverso cui gli steroli vegetali riducono l'assorbimento del colesterolo.

L'introduzione esogena, attraverso un veicolo adeguato (liposolubile o parzialmente liposolubile), di 2 g/die di fitosteroli, riduce l'assorbimento del colesterolo intestinale di circa il 20-40%. L'efficacia inibitoria del sitostanolo, e degli stanoli in generale, sembra essere assai maggiore (85%) del sitosterolo e degli steroli in generale<sup>26</sup>. Inoltre, gli stanoli sono meno assorbiti dall'intestino tenue e, per questo motivo, si prestano meglio all'impiego come ipocolesterolizzanti.

Poichè tuttavia le concentrazioni plasmatiche di colesterolo sono regolate da meccanismi di controllo, la riduzione dell'assorbimento a livello intestinale viene "compensata" da una aumentata sintesi epatica, sicchè i benefici netti sulle concentrazioni di colesterolo sono il risultato di queste due opposte azioni. In generale, si può affermare che dopo un anno di trattamento con margarine arricchite con esteri di stanolo, la riduzione

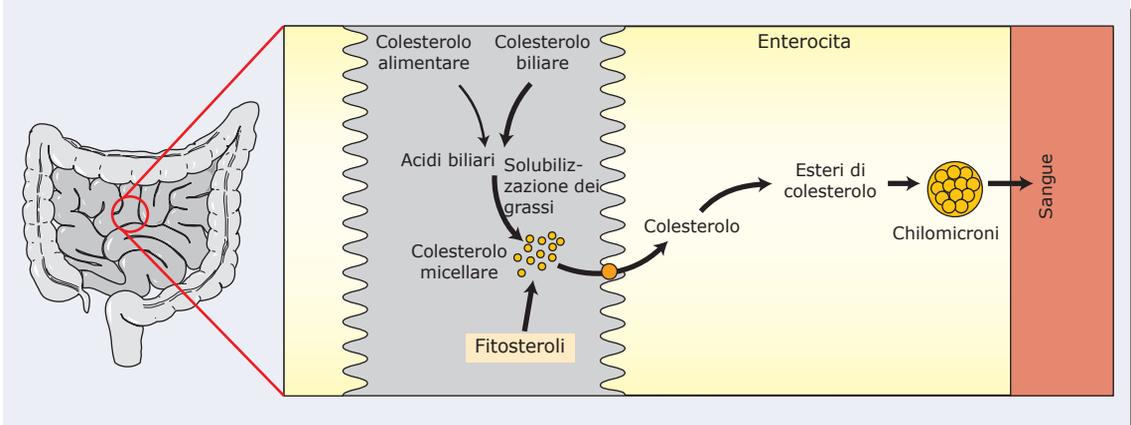
***I soggetti che più degli altri beneficeranno del consumo di alimenti arricchiti con steroli vegetali sono quelli con livelli di colesterolo lievemente aumentato.***

del colesterolo totale è pari a circa 12 mg/dL, mentre la riduzione del colesterolo-LDL si attesta intorno a 15 mg/dL, valori sensibilmente maggiori di quelli ottenuti impiegando le stesse dosi di steroli<sup>28,29</sup>.

### Gli steroli/stanoli nell'industria alimentare

Gli effetti ipocolesterolizzanti degli steroli vegetali sono stati studiati a partire dai primi anni '50 e, verso la metà degli anni '70 sono stati oggetto di valutazione in studi clinici<sup>30-33</sup>. Gli studi preliminari avevano evidenziato che l'introduzione di grandi quantità di sitosterolo (>10 g/die) riducevano i livelli plasmatici di colesterolo del 10-20%. L'adozione di dosaggi così elevati ed il sapore sgradevole del sitosterolo ne hanno fortemente limitato l'uso. Solo verso la fine degli anni '70 diversi grup-

**Figura 5.** Azione dei fitosteroli sull'assorbimento del colesterolo intestinale. Prima di essere assorbito dall'enterocita, il colesterolo è solubilizzato in micelle (fase micellare), processo che ne facilita l'assorbimento. Sia gli steroli che gli stanoli interferiscono con la fase micellare.



pi di ricerca stabilirono che esisteva un tetto per il sitosterolo, pari a circa 3 g/die, oltre il quale non era ottenibile alcuna riduzione ulteriore dell'assorbimento del colesterolo<sup>31,34,35</sup>. Questa caratteristica è stata successivamente confermata sia per gli steroli sia per gli stanoli.

Un altro passaggio importante è avvenuto negli anni '80 con l'introduzione di nuove tecniche di preparazione alimentare, che hanno consentito di aggiungere queste molecole ad alcuni alimenti senza alterarne le caratteristiche organolettiche. Nel 1995 è stata commercializzata in Finlandia la prima margarina contenente fitostanoli, con l'intento dichiarato di ridurre i livelli plasmatici di colesterolo<sup>36</sup>. Questa prima preparazione è stata seguita dall'introduzione di una margarina contenente fitosteroli<sup>37</sup>.

Attualmente, l'aggiunta di fitosteroli e fitostanoli ad altri alimenti di uso comune nella dieta occidentale è oggetto di ricerca, ed importanti studi sono in corso per verificare l'efficacia di queste molecole addizionate al succo di arancia, ad alcuni cereali, alla salsa di soia ed all'olio di oliva, oltre che alla margarina e ad altri derivati caseari, soprattutto lo yogurt<sup>38-42</sup>.

### **Quali soggetti beneficiano della supplementazione con steroli/stanoli?**

Effetti positivi della supplementazione alimentare con fitosteroli possono essere ottenuti in tutti i soggetti con elevati livelli di colesterolo totale e colesterolo-LDL. E' tuttavia evidente che i benefici maggiori si ottengono

nelle popolazioni a basso rischio, ovvero nei soggetti con livelli di colesterolemia totale moderatamente elevati. Infatti, nei soggetti ad alto rischio coronarico, quali sono quelli con precedente infarto o ictus e quelli con diabete mellito, è necessario raggiungere valori di LDL <100 mg/dL, un obiettivo ambizioso anche attuando restrizioni dietetiche importanti ed aggiungendo fitosteroli alla dieta.

Per contro, nel resto della popolazione, e soprattutto nei soggetti più giovani, propensi a diete "ricche" e poco inclini all'attività fisica, che presentino quindi livelli di colesterolemia totale compresi fra 200 e 230 mg/dL, la supplementazione con steroli/stanoli determina riduzioni sufficienti per riportare questo valore nel range di normalità. I soggetti candidati quindi alla supplementazione con cibi arricchiti con tali molecole sono quelli con colesterolemia border-line, meglio ancora se sovrappeso, di sesso maschile o femminile (dopo la menopausa) e/o con ridotta attività fisica. Se si considerano i dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare, il 35% della popolazione italiana adulta presenta livelli di colesterolo aumentati e potrebbe quindi beneficiare della supplementazione con tali sostanze<sup>21</sup>.

### **Fitosteroli e rischio coronarico**

Sulla base di numerosi studi clinici condotti con stanoli/steroli a dosaggio  $\geq 1.5$  g/die ed in vari rapporti di combinazione, Katan e collaboratori hanno recentemente passato in rassegna gli effetti di queste sostanze sul colesterolo-LDL in soggetti adulti<sup>43</sup>. I risultati di questa analisi comparativa evidenziano che la riduzione delle LDL aumenta progressivamente con l'età (tabella 2). I pazienti anziani sembrano quindi essere quelli che maggiormente beneficiano della supplementazione con questa classe di molecole.

L'impiego di stanoli appare tuttavia più efficace nell'inibire l'assorbimento del colesterolo, indipendentemente dall'età. Come precedentemente riportato, esiste una relazione diretta fra colesterolo-LDL e rischio di eventi coronarici. Questa relazione indica che per 1 mg/dL di riduzione di c-LDL il rischio relativo di eventi coronarici si riduce dell'1%. Ciò significa che una riduzione media del colesterolo-LDL, pari a 12-15 mg/dL, comporta una riduzione media del rischio coronarico di pari entità.

### **Fitosteroli in associazione ad altri ipolipemizzanti**

Il metabolismo del colesterolo presenta notevoli variazio-

**Tabella 2.** Effetti del trattamento con steroli/stanoli a dosaggi  $\geq 1.5$  g/die in relazione all'età.

Età	Riduzione colesterolo-LDL (mg/dL)
20-29	11
30-39	12
40-49	15
50-60	16

ni inter-individuali: mentre alcuni soggetti manifestano elevata sintesi epatica (80%) e modesto assorbimento del colesterolo intestinale (20%), altri si trovano nella condizione inversa, e si caratterizzano per elevato assorbimento intestinale e ridotta sintesi epatica. È evidente che le statine sono molto efficaci nei soggetti del primo gruppo, ma poco attive nei soggetti appartenenti al secondo gruppo, e questa è una delle cause di scarsa risposta alle statine in alcune popolazioni<sup>44,45</sup>. Per contro, le molecole in grado di ridurre l'assorbimento intestinale si rivelano particolarmente efficaci nei pazienti caratterizzati da elevato assorbimento del colesterolo. I due meccanismi sono tuttora strettamente correlati e la riduzione dell'assorbimento intestinale (ezetimibe, fitosteroli), determina un incremento della sintesi epatica; questo

meccanismo compensatorio permette di mantenere costanti i livelli plasmatici di colesterolo. Ne consegue che l'aggiunta di steroli/stanoli (inibizione dell'assorbimento intestinale) al trattamento con statine (inibizione della sintesi epatica), costituisce un approccio efficace e sicuro alla riduzione della colesterolemia. Nello studio di Gylling, l'aggiunta alla dieta di una margarina contenente sitostanolo (3 g/die) in donne con precedente infarto del miocardio e già trattate con simvastatina, ha determinato una riduzione ulteriore della colesterolemia totale pari all'11% e del colesterolo LDL pari al 16% (figura 6)<sup>46</sup>. Questi dati sono ancora più evidenti quando i fitosteroli vengono aggiunti al trattamento con statine in pazienti con ipercolesterolemia familiare: in questi casi, l'aggiunta di fitosteroli a tratta-

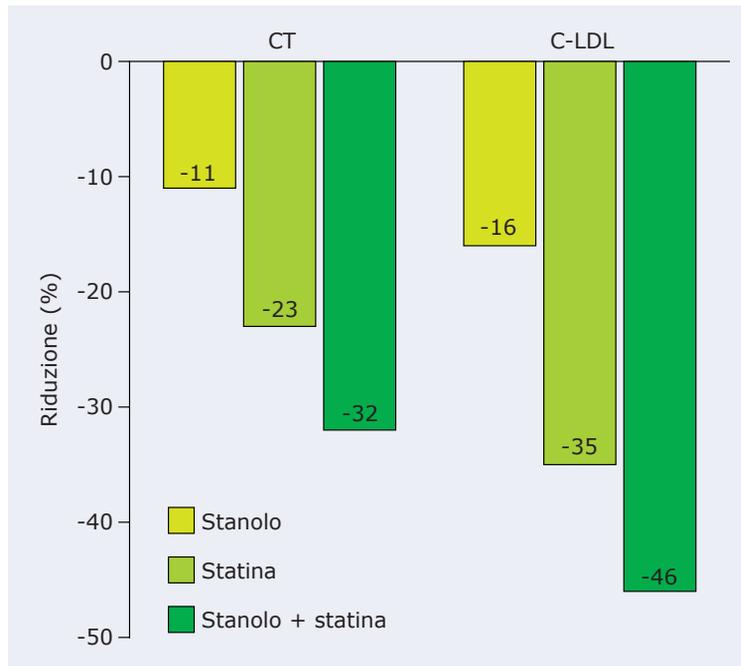
mento con simvastatina consente una riduzione "ulteriore" delle LDL pari al 20%, con una riduzione complessiva (statina+stanoli) pari a circa il 50% rispetto al basale. Inibizioni ancora maggiori (-67% rispetto al basale) sono state ottenute sempre dal gruppo di Gylling, impiegando una terapia tripla con stanoli+resine+statine<sup>47</sup>.

## Conclusioni

La supplementazione con alimenti arricchiti con fitosteroli si candida come una delle più interessanti ed innovative modalità di prevenzione cardiovascolare in ampi strati della popolazione. L'uso congiunto di yogurt e derivati caseari contenenti fitosteroli vegetali alla dose di circa 2 g/die e di una alimentazione povera di grassi animali e colesterolo, *dovrebbe costituire una tappa precoce di qualunque programma di prevenzione coronarica nei soggetti a rischio basso-moderato*. Fra tutti i nutraceutici oggi disponibili, i fitosteroli sono le uniche molecole chiaramente citate dalle linee guida del National Cholesterol Educational Program come potenzialmente benefiche nella popolazione generale a basso rischio di malattia coronarica<sup>48</sup>.

I maggiori benefici clinici dell'assunzione a lungo termine di queste molecole si osservano nei soggetti con livelli di colesterolemia totale lievemente aumentata, da 200 a 240 mg/dL. In questi soggetti, una modesta riduzione dell'introito calorico e l'uso sistematico di fitosteroli può normalizzare i livelli di colesterolo e riportare il rischio coronarico entro valori "fisiologici". Per

**Figura 6.** Riduzione della colesterolemia totale (CT) ed LDL (C-LDL) in donne dimesse da unità coronarica per infarto del miocardio con una dieta arricchita di stanolo (3 g/die) in aggiunta al trattamento standard (statina). (Dati da Gylling H et al, 1997<sup>46</sup>).



quanto riguarda i pazienti con livelli di colesterolemia molto elevati e/o ad alto rischio coronarico, la supplementazione esogena con steroli/stanolini in aggiunta a trattamento farmacologico con statine, agevola il raggiungimento degli obiettivi prefissati (LDL <100 mg/dL). Numerosi studi suggeriscono infatti che l'aggiunta di fitosteroli (2 g/

die), a precedente trattamento con statine, contribuisce a migliorare sensibilmente il profilo lipidico a parità di dosaggio del farmaco<sup>49,50</sup>.

I dati più confortanti circa i benefici sui parametri lipidici a lungo termine provengono soprattutto dagli studi con stanolini, che appaiono più efficaci dei corrispettivi steroli nel ridurre l'assorbimento del co-

lesterolo intestinale. Sulla base dei dati provenienti da studi clinici con statine, si può assumere che l'assunzione a lungo termine di fitosteroli riduca il rischio di eventi coronarici del 15-20%, e che tali benefici aumentano sensibilmente quando la supplementazione si aggiunga a precedente trattamento con farmaci ipolipemizzanti<sup>28</sup>. **TiM**

## Bibliografia

- World Health Organization.** Global strategy on diet, physical activity and health. Fifty-Seventh World Health Assembly. [http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA57/A57\\_R17-en.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA57/A57_R17-en.pdf). Accessed January 30 2006.
- World Health Organization.** The World Health Report 2002-Reducing risks, promoting healthy life. <http://www.who.int/whr/2002/en/>. Accessed January 30 2006.
- Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity.** Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003; 107:3109-3116.
- Klein S, Burke LE, Bray GA, et al; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism.** Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004; 110:2952-2967.
- Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al.** American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1):S36-S46.
- Glade MJ.** Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. *Nutrition* 1999; 15:523-526.
- American Association of Clinical Endocrinologists.** American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical use of dietary supplements and nutraceuticals. *Endocr Pract* 2003; 9:417-70.
- American Dietetic Association.** Position of the American Dietetic Association: fortification and nutritional supplements. *J Am Diet Assoc* 2005; 105:1300-1311.
- Boden WE.** High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol* 2000; 86:19L-22L.
- Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al.** Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152:1490-500.
- Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, et al.** Serum total cholesterol and long-term CAD mortality in different cultures: twenty-five-year follow-up of the Seven Countries Study. *JAMA* 1995; 274:131-136.
- La Rosa JC, Hunninghake D, Bush D, et al.** The cholesterol facts: a summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol and CAD. *Circulation* 1990; 81:1721-1733.
- Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, et al.** Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997; 278:313-321.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR.** Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1423.
- Maki KC, Davidson MH, Umponowicz DM, et al.** Lipid responses to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step I diet. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:33-43.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al; Third Joint Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease and Prevention in Clinical Practice.** European gui-

- delines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice. *Atherosclerosis* 2003; 171:145-155.
17. **Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al; SCORE project group.** Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003.
  18. **Zieske AW, Malcom GT, Strong JP.** Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002; 21:213-237.
  19. **Komatsu A, Sakurai I.** A study of the development of atherosclerosis in childhood and young adults: risk factors and the prevention of progression in Japan and the USA. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Pathol Int* 1996; 46:541-547.
  20. **Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, et al.** Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 1992; 70:851-858.
  21. **Il progetto cuore.** [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it).
  22. **von Bergmann K, Prange W, Lütjohann D.** Metabolism and mechanism of action of plant sterols. *Eur Heart J Suppl* 1999; 1(Suppl. N):S45-S49.
  23. **Jones PJ, Racini-Sarjaz M, Ntanos FY, et al.** Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters. *J Lipid Res* 2000; 41:697-705.
  24. **Morton GM, Lee SM, Buss DH, et al.** Intakes and major dietary sources of cholesterol and phytosterols in the British diet. *J Hum Nutr Diet* 1995; 8:429-440.
  25. **Normen AL, Brants HA, Vorrrips LE, et al.** Plant sterol intakes and colorectal cancer risk in the Betherlands Cohort Study on diet and cancer. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:141-148.
  26. **Heinemann T, Kullak-Ublick GA, Pietruck B, et al.** Mechanisms of action of plant sterols on inhibition of cholesterol absorption. Comparison of sitosterol and sitostanol. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40(Suppl. 1):S59-S63.
  27. **Ikeda I, Sugano M.** Inhibition of cholesterol absorption by plant sterols for mass intervention. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9:527-531.
  28. **Miettinen TA, Gylling H.** Plant stanol and sterol esters in prevention of cardiovascular diseases. *Ann Med* 2004; 36:126-134.
  29. **Brink EJ, Hendriks HFJ.** Long-term follow-up study on the use of a spread enriched with plant sterols. TNO report, V 99.869.NO Nutrition and Food Research Institute report, March 2000.
  30. **Pollak OJ, Kritchevsky D.** Sitosterol. Basel, Switzerland: S Karger; 1981. Monographs on atherosclerosis, vol. 10.
  31. **Mattson FH, Volpenhein RA, Erickson BA.** Effect of plant sterol esters on the absorption of dietary cholesterol. *J Nutr* 1977; 107:1139-1146.
  32. **Lees RS, Lees AM.** Effects of sitosterol on plasma lipid and lipoprotein concentration. In: *Lipoprotein Metabolism* (Greten H ed.) 1976; 119-130, Springer-Verlag, Berlin, Germany.
  33. **Lees AM, Mok HY, Lees RS, et al.** Plant sterols as cholesterol-lowering agents: clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studies of sterol balance. *Atherosclerosis* 1977; 28:325-338.
  34. **Mattson FH, Grundy SM, Crouse JR.** Optimizing the effect of plant sterols on cholesterol absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1982; 35:697-700.
  35. **Syano M, Kamo F, Ikeda I, et al.** Lipid-lowering activity of phytostanols in rats. *Atherosclerosis* 1976; 24:301-309.
  36. **Miettinen TA, Puska P, Gylling H, et al.** Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Eng J Med* 1995; 333:1308-1312.
  37. **Weststrate JA, Meijer GW.** Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total and DL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52:334-343.
  38. **Lee Y-M, Haastert B, Scherbaum W, et al.** A phytosterol-enriched spread improves the lipid profile of subjects with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial under free-living conditions. *Eur J Nutr* 2003; 42:111-117.
  39. **St-Onge MP, Lamarche B, Mauger JF, et al.** Consumption of a functional oil rich in phytosterols and medium-chain triglyceride oil improves plasma lipid profiles in men. *J Nutr* 2003; 133:1815-1820.
  40. **Devaraj S, Jialal I, Vega-Lopez S.** Plant sterol-fortified orange juice effectively lowers cholesterol levels in mildly hypercholesterolemic healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:e25-e28.
  41. **Davidson MH, Maki KC, Umponowicz DM, et al.** Safety and tolerability of esterified phytosterols administered in reduced-fat spread and salad dressing to healthy adult men and women. *J Am Coll Nutr* 2001; 20:307-319.
  42. **Jones PJH, Vanstone CA, Racini-Sarjaz M, et al.** Phytosterols in low- and nonfat beverages as part of a controlled diet fail to lower plasma lipid levels. *J Lipid Res* 2003; 44:1713-1719.
  43. **Katan MB, Grundy SM, Jones P, et al; Stresa Workshop Participants.** Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:965-978.
  44. **Miettinen TA, Gylling H.** Ineffective decrease of serum cholesterol by simvastatin in a subgroup of hypercholesterolemic coronary patients. *Atherosclerosis* 2002; 164:147-152.
  45. **Thompson GR, O'Neill F,**

- Seed M.** Why some patients respond poorly to statins and how this might be remedied. *Eur Heart J* 2002; 23:200-206.
46. **Gylling H, Rajaratnam R, Miettinen TA.** Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine. *Circulation* 1997; 96:4226-4231.
47. **Gylling H, Miettinen TA.** LDL cholesterol lowering by bile acid malabsorption during inhibited synthesis and absorption of cholesterol in hypercholesterolemic coronary subjects. *Nurt Metab Cardiovasc Dis* 2002; 12:19-23.
48. **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; 285:2486-2497.
49. **Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, et al.** Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol* 2000; 86:46-52.
50. **Simons LA on behalf of the Investigators.** Additive effect of plant sterol-ester margarine and cerivastatin in lowering low-density lipoprotein cholesterol in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90:737-740.

